



**Duarte Manuel Henriques Gonçalves**

Licenciatura em Engenharia Biomédica

## **Aplicação de técnicas de volumetria na avaliação da progressão de tumores cerebrais usando imagens de ressonância magnética**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
Engenharia Biomédica

Orientador: Carla Quintão, Professora Auxiliar, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa

Co-orientador: Paulo Saraiva, Médico Neurorradiologista, Hospital Garcia de Orta, EPE

Júri:

Presidente: Prof. Doutor Mário António Basto  
Forjaz Secca

Arguente: Prof. Doutora Rita Gouveia Nunes

Vogal: Prof. Doutora Carla Maria Quintão  
Pereira



FACULDADE DE  
CIÊNCIAS E TECNOLOGIA  
UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**Novembro, 2014**



**Aplicação de técnicas de volumetria na avaliação da progressão de tumores cerebrais usando imagens de ressonância magnética**

Copyright © Duarte Manuel Henriques Gonçalves, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa.

A Faculdade de Ciências e Tecnologia e a Universidade Nova de Lisboa têm o direito, perpétuo e sem limites geográficos, de arquivar e publicar esta dissertação através de exemplares impressos reproduzidos em papel ou de forma digital, ou por qualquer outro meio conhecido ou que venha a ser inventado, e de a divulgar através de repositórios científicos e de admitir a sua cópia e distribuição com objectivos educacionais ou de investigação, não comerciais, desde que seja dado crédito ao autor e editor.



*Aos meus heróis,  
Pai, Mãe e Irmã*



# Agradecimentos

Agradeço à Professora Doutora Carla Quintão pelo interesse, desde início, em orientar-me neste trabalho de parceria com o Hospital Garcia de Orta, EPE (HGO, EPE), bem como o seu presente acompanhamento, quer para esclarecimentos quer para sugestões.

Agradeço ao Dr. Paulo Saraiva, médico do Serviço de Neurorradiologia do HGO, EPE, pelo voto de confiança em ser meu co-orientador neste trabalho e por todas as explicações por si dadas, especialmente de foro médico.

Agradeço ao presidente do Conselho de Administração do HGO, EPE, à Comissão de Ética do HGO, EPE e ao director do Serviço de Neurorradiologia do HGO, EPE, pela autorização concedida para fornecimento dos exames imagiológicos de doentes, usados neste trabalho.

Agradeço ao Eng.º José Manuel Fernandes, director do Serviço de Instalações e Equipamentos (SIE) do HGO, EPE, que me proporcionou ingressar neste mestrado integrado e que sem ele não realizaria este trabalho.

Agradeço à Ana Morgado, pela sua amizade, o seu apoio, o trabalho e estudo realizado entre ambos, ao longo deste meu percurso.

Agradeço à Inês Vale, à M.<sup>a</sup> Inês Silva, à Marta Santos e à Rita Martins, pela experiência de troca de conhecimentos de temas de Engenharia Biomédica, nas sessões quinzenais de trabalho.

Agradeço aos colegas de trabalho, do SIE do HGO, EPE, Isabel Inácio, Filipe Martins e Hélder Martins, pelo vosso acolhimento, amizade e paciência ao longo destes anos de trabalho e estudo.

Agradeço aos meus pais, M.<sup>a</sup> Isabel Reis e Vítor Henriques, e irmã, Mariana Gonçalves, pelo imenso apoio, compreensão, paciência, força, proteção, carinho e amor familiar, dados em todos os momentos das etapas da minha vida, sobretudo nesta que me permite aqui agradecer-lhes do fundo do coração.

Agradeço ao Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica (IBEB) pelo financiamento da impressão do *poster* deste trabalho, apresentado no evento Física 2014 – 19ª Conferência Nacional de Física e 24º Encontro Ibérico para o Ensino da Física organizado pela Sociedade Portuguesa de Física.



## Resumo

---

Este trabalho científico tem como principal finalidade o desenvolvimento de técnicas de volumetria capazes do fornecimento de informação para avaliação clínica de tumores primários do Sistema Nervoso Central (SNC), de grau IV – glioblastoma multiforme (GBM).

Atualmente os métodos de avaliação da dimensão do tumor assentam em medições bidimensionais [1] [2]. No entanto, a avaliação clínica do tumor poderá ser mais completa quando realizada com base noutras características geométricas, sejam a área, o perímetro, o volume e a posição do centro de massa. A ferramenta desenvolvida neste trabalho ao fornecer dados métricos e uma representação volumétrica pré e pós-operatória do tumor, poderá contribuir para uma melhor avaliação da resposta à terapêutica instituída ao doente.

As principais funções da ferramenta desenvolvida são descritas no capítulo Métodos. Estas estão relacionadas com o ajuste do nível de contraste da imagem original, com a binarização da mesma, com a definição da região da lesão tumoral (*Region Of Interest - ROI*) e com os cálculos efectuados sobre esta. São gerados dois tipos de resultados, dados métricos (área, volume e posição do centro de massa) e representações volumétricas (volume de tumor que capta contraste e volume de tumor que não capta contraste).

Observou-se que nas imagens de exames onde o tumor apresenta regiões que captam pouco contraste é mais difícil e demorada a definição da *ROI* e por sua vez, a determinação do volume de tumor.

**Palavras-chave:** avaliação, área, *ROI*, volume

---



# Abstract

---

This scientific work has as main purpose the development of techniques capable of providing volumetric information for clinical evaluation of primary tumors of the Central Nervous System (CNS), grade IV - glioblastoma multiforme (GBM).

Currently the methods for assessing the size of the tumor based on two-dimensional measurements [1] [2].

However, clinical evaluation of the tumor may be more complete when performed based on other geometric characteristics such as the area, the perimeter, the volume and the position of the center of mass. The tool developed during this project provides metric data, volumetric representation and a pre and postoperative tumor which may contribute to a better assessment of response to therapy prescribed to the patient.

The main functions of the developed tool are described in the chapter Methods. These are related to the contrast level adjustment of the original image, to binarization of adjusted image, to definition of the tumor region (*Region of Interest* – *ROI*) and the measures carried out on this. Two types of results, metric data (area, volume and position of the center of mass) and volumetric representations (tumor volume that captures contrast and tumor volume that does not take up contrast) are generated.

It was observed that the images of tests where the tumor has a very low contrast regions that capture is most difficult and time consuming to define the ROI.

**Keywords:** assessment, area, *ROI*, volume

---



# Índice

<b>AGRADECIMENTOS .....</b>	<b>V</b>
<b>RESUMO .....</b>	<b>VII</b>
<b>ABSTRACT .....</b>	<b>IX</b>
<b>ÍNDICE DE FIGURAS .....</b>	<b>XIII</b>
<b>ÍNDICE DE TABELAS .....</b>	<b>XV</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS .....</b>	<b>XVI</b>
<b>CAPÍTULO 1 - INTRODUÇÃO .....</b>	<b>19</b>
1.1. Critérios de resposta .....	20
1.2. Imagens de RM .....	28
<b>CAPÍTULO 2 - MÉTODOS .....</b>	<b>31</b>
2.1. Protocolos de exame de RM .....	31
2.2. Ferramenta desenvolvida .....	32
2.3. Ajuste de contraste .....	33
2.4. Binarização .....	36
2.5. Definição e propriedades da <i>ROI</i> .....	38
2.6. Registo de dados .....	44
2.7. Representações volumétricas .....	45
2.8. Outras propriedades da <i>ROI</i> .....	46
<b>CAPÍTULO 3 - RESULTADOS .....</b>	<b>49</b>
3.1. Tabela de resultados .....	50
3.2. Representações volumétricas .....	50
3.3. Análise da variação de resultados .....	53
3.4. Comparação de resultados .....	54
<b>CAPÍTULO 4 - DISCUSSÃO DE RESULTADOS .....</b>	<b>57</b>
4.1. Doente nº 1 .....	59
4.2. Doentes nºs 2 e 3 .....	59
4.3. Doente nº 4 .....	60
4.4. Doente nº 5 .....	61
4.5. Doente nº 6 .....	61
4.6. Doente nº 7 .....	62

4.7. Doente nº 8.....	62
4.8. Doentes nºs 9 e 10.....	63
<b>CAPÍTULO 5 - CONCLUSÕES.....</b>	<b>65</b>
5.1. Perspectivas futuras .....	66
<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>69</b>
1. Outra bibliografia consultada .....	72
<b>ANEXOS .....</b>	<b>75</b>
Anexo 1 – Doente 1: resultados de exame pré-operatório.....	77
Anexo 2 – Doente 1: resultados de exame pós-operatório .....	81
Anexo 3 – Plano de trabalhos .....	85
Anexo 4 – Requerimento para a Comissão de Ética - HGO, EPE.....	86
Anexo 5 – Requerimento: descrição do estudo de investigação.....	87
Anexo 6 – Abstract: Física 2014 .....	90
Anexo 7 – Poster: Física 2014 .....	91
Anexo 8 – Abstract: X Congresso Nacional de Neurorradiologia.....	92
Anexo 9 – Poster: X Congresso Nacional de Neurorradiologia.....	94

# Índice de Figuras

Figura 2.1 - Ilustração da interface gráfica da ferramenta desenvolvida “ <i>Volumetric Tool of GBM Analysis</i> ”: secção esquerda (a cor amarela); secção central (a cor vermelha) e secção direita (cor verde). .....	32
Figura 2.2 - Representação do painel “Slices de interesse”, constituinte da interface gráfica da ferramenta desenvolvida. ....	33
Figura 2.3 - Representação do painel “Ajuste de contraste”, constituinte da interface gráfica da ferramenta desenvolvida. ....	34
Figura 2.4 - Representação dos resultados dos vários ajustes de contraste: (a) Imagem original; (b) Imagem original após aplicação do valor mínimo de contraste e com marcação da área de píxeis que não pertencem à ROI e (c) Imagem original após aplicação do valor mínimo anterior e do valor máximo de contraste. ....	34
Figura 2.5 - Imagens constituintes da figura originada pela função de aplicação de limites de contraste anteriores: (a) Imagem original e (b) Imagem após a aplicação do ajuste de contraste referente à imagem anterior. ....	35
Figura 2.6 - Imagens de exame pré-operatório do doente 1: (a) Imagem nº 63 e (b) Imagem nº 70. ....	36
Figura 2.7 - Imagem nº 62 de exame pré-operatório do doente 1: (a) Imagem com a mira do cursor, para selecção do primeiro ponto; (b) Imagem com a mira do cursor, para selecção do segundo ponto, com marcação a cor amarela do rectângulo seleccionado e (c) Imagem binária após a selecção do segundo ponto. ....	38
Figura 2.8 - Representação dos painéis constituintes da interface gráfica desenvolvida: (a) “Ajuste manual da ROI” e (b) “ROI”. ....	38
Figura 2.9 - Representação dos parâmetros de entrada do elemento estrutural STREL [15]. ....	39
Figura 2.10 - Representação de imagens associadas à função <i>No Bridge</i> : (a) Imagem nº 64 de exame pré-operatório do doente 1; (b) Imagem binária sobreposta à imagem original, com ampliação na zona da ROI; (c) Mira do cursor, para definição dos píxeis brancos a converter para píxeis pretos e (d) Imagem da ROI com a ponte ( <i>no_bridge</i> ) criada entre dois pontos. ....	41
Figura 2.11 - Representação da ROI de imagem pós-operatória (doente 1), com o respectivo resultado de medição dos dois maiores eixos perpendiculares entre si. ....	48
Figura 3.1 - Representação do crânio com o volume total, no seu interior; construção obtida a partir de imagens de exame pré-operatório do doente 1. ....	51

Figura 3.2 - Representação do crânio com o volume de tecido que não capta contraste, no seu interior; construção obtida a partir de imagens de exame pré-operatório do doente 1.....	51
Figura 3.3 - Representação do volume total; construção obtida a partir de imagens de exame pré-operatório do doente 1.....	52
Figura 3.4 - Representação da vista interactiva; construção obtida a partir de imagens de exame pré-operatório do doente 1.....	52
Figura 3.5 - Variação do volume total ao longo da realização de 10 medições. ....	53
Figura 3.6 - Variação do volume de tecido que capta contraste, ao longo da realização de 10 medições. ....	54



## Índice de Tabelas

Tabela 3.1 - Dados e resultados do processamento de imagens de exame pré-operatório do doente 1.....	50
Tabela 3.2 - Resultados entre exames de cada doente. ....	54
Tabela 3.3 - Dados de volume do tumor obtidos pela ferramenta desenvolvida e pela análise realizada no Serviço de Neurorradiologia. ....	55

## Lista de Abreviaturas

CNS	Central Nervous System
DICOM	<i>Digital Imaging and Communications in Medicine</i>
Dr.	Doutor
<i>e.g.</i>	<i>exempli gratia</i>
Eng.º	Engenheiro
EPE	Entidade Pública Empresarial
<i>etc.</i>	<i>et cetera</i> (e o resto)
EV	Endovenosa
FA	<i>Flip Angle</i>
FLAIR	<i>Fluid-attenuated Inversion Recovery</i>
FS	<i>Fat Suppression</i>
GBM	Glioblastoma Multiforme
Gd	Gadolínio
GE	<i>Gradient-Echo</i>
GUI	<i>Graphical Unit Interface</i>
HGO	Hospital Garcia de Orta
IBEB	Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica
<i>i.e.</i>	<i>id est</i> (isto é)
LCR	Líquido Cefalorraquidiano
nº	número
OMS	Organização Mundial de Saúde
PDF	<i>Portable Document Format</i>

RANO	<i>Response Assessment in Neuro-Oncology</i>
RECIST	<i>Response Evaluation Criteria in Solid Tumors</i>
RF	Radiofrequência
RGB	<i>Red Green Blue</i>
RM	Ressonância Magnética
ROI	<i>Region of Interest</i>
SIE	Serviço de Instalações e Equipamentos
SNC	Sistema Nervoso Central
SPGR	<i>SPoiled Gradient Recalled echo</i>
T <sub>1</sub>	Tempo de relaxação longitudinal
T <sub>2</sub>	Tempo de relaxação transversal
TC	Tomografia Computorizada
TE	Tempo de Eco
TI	Tempo de Inversão
TIFF	<i>Tagged Image File Format</i>
TR	Tempo de Repetição
VEGF	<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>





## Introdução

O tipo de tumores que se alojam no Sistema Nervoso Central (SNC) depende das células afectadas, tendo sido definida pela Organização Mundial de Saúde (OMS) a designação de cada um.

Os tumores que afectam as células da glia (células não neuronais do SNC que fornecem nutrição e suporte aos neurónios) são denominados de gliomas e categorizados em 4 graus [3]:

- Grau I: astrocitoma, ganglioglioma;
- Grau II: oligodendroglioma, ependimoma, glioma do nervo óptico;
- Grau III: astrocitoma anaplásico, oligodendroglioma anaplásico e glioma misto anaplásico;
- Grau IV: glioblastoma multiforme (GBM), gliossarcoma e gliomatose cerebral.

Para o ser humano o tumor cerebral mais comum e agressivo (tempo de sobrevivência médio de 14 meses) é o glioblastoma multiforme, manifestando-se sobretudo em pacientes de faixa etária entre os 35 a 70 anos. Apesar de não existir cura para este tipo de tumor, a execução de terapias clínicas, tais como cirurgia de remoção, radioterapia e quimioterapia, podem prolongar significa-

tivamente (de 3 meses até 1 a 2 anos) o tempo de sobrevivência do doente. Com a progressão do tumor cerebral, o edema e a pressão intracraniana aumentam de tal forma que provocam a morte cerebral.

Pelas razões descritas no parágrafo antecedente, o foco deste trabalho será fundamentalmente sobre a avaliação do tumor glioblastoma multiforme de doentes recebidos na instituição de saúde do SNS em epígrafe.

### **1.1.Critérios de resposta**

A avaliação da resposta do organismo do paciente a um determinado tratamento é de elevada relevância [4]. Um dos aspectos importantes é a identificação do insucesso do tratamento e o emprego de um outro alternativo. Nesta situação verifica-se a progressão do tecido tumoral, pelo que se recorre a técnicas de imagem médica e respectivos critérios para análise da resposta do tecido.

Tais critérios de resposta [5][6][7] foram inicialmente implementados na Tomografia Computorizada (TC), em imagens com contraste (à base de Iodo), tendo sido posteriormente alargado o seu uso para a Ressonância Magnética (RM), em imagens ponderadas em T<sub>1</sub> com contraste (agentes à base de gadolínio). O uso de contraste deve-se fundamentalmente ao facto de a quebra da barreira hemato-encefálica e a disrupção vascular provocarem um aumento de contraste na região de interesse.

Na década de 70 vários investigadores desenvolveram um critério (de princípios básicos) para avaliação da resposta do tumor ao tratamento. Tal regra foi o resultado da correlação de neuroimagens provenientes do estudo de casos clínicos e de tratamentos à base de corticosteróides [5].

#### **1.Critério de Levin**

No ano de 1977, Levin e a sua equipa criaram um sistema de classificação baseado em 4 modalidades [5]: exame neurológico, scan do cérebro com radio-nuclídeos, electroencefalograma e imagem de TC. Focado na avaliação do glioblastoma multiforme, cada técnica identificava as mudanças no tumor, nomeadamente a imagem de TC, que é a de maior interesse para o actual trabalho,

permitia avaliar as dimensões do tecido, o centro da região de maior intensidade, o nível de edema e nível de contraste do tecido.

Este trabalho é considerado como tendo sido o primeiro afecto à caracterização da resposta do GBM ao tratamento, com recurso a imagem de Tomografia Computorizada.

## **2. WHO Critério de Resposta Oncológica**

Em 1979 a OMS desenvolveu um critério de classificação da resposta do tumor aplicável a qualquer tipo de tumor, não apenas ao glioma de grau IV (GBM).

Tal classificação era definida pela multiplicação entre os dois maiores diâmetros detectados da lesão e obtidos num plano da imagem TC transversal [5].

Este critério definiu 4 categorias de resposta:

- Resposta Completa: desaparecimento total da lesão aquando de exames posteriores de TC;
- Resposta Parcial: redução de mais de 50% da dimensão inicial do tumor;
- Doença Progressiva: aumento do tumor superior a 25%;
- Doença Estável: redução do tamanho inferior a 50% ou um aumento menor que 25%.

A interpretação clínica, variável e subjectiva, das imagens de TC, nomeadamente da resposta do tumor, aliada ao insuficiente realce no contraste da imagem (afectado por factores inerentes ao tumor) originou uma limitação no uso deste critério [8].

## **3. Critério de Macdonald**

Tendo sido o primeiro grupo de investigadores a categorizar tumores mediante as classes definidas pela OMS, Macdonald et al. anunciaram, em 1990, um conjunto de critérios baseados nessa classificação aplicados a tumores cerebrais, nomeadamente ao glioblastoma multiforme. Neste trabalho, a medida

primária do tumor é calculada da mesma forma que a descrita no critério anterior [2].

Para além da medição do tecido tumoral, o grupo agregou esta informação ao estado clínico do doente, bem como ao tratamento por corticóides [9] e respectiva reacção do tecido.

As 4 categorias de resposta foram redefinidas verificando-se alterações referentes à dimensão do tumor [10]:

- Resposta Completa: ausência total da lesão, não havendo tratamento com corticóides e avaliação neurológica de melhoria ou de estabilização;
- Resposta Parcial: redução superior a 50% da dimensão do tumor sem o aparecimento de novas lesões, tratamento com corticóides com dose igual ou reduzida e exame neurológico com melhoria ou estabilização;
- Doença Progressiva: crescimento do tumor superior a 25%, aparecimento de nova(s) lesão(ões) e agravamento do estado clínico;
- Doença Estável: exame neurológico com sinais de estabilidade e que não se enquadra nas outras 3 categorias.

Uma das limitações apontadas a este critério deveu-se à mensurabilidade bidimensional do tumor, a qual pode fornecer informação não tão precisa quanto desejada em situações de tumor infiltrativos, multifocais e que se encontram em cavidades císticas ou adjacentes a estas.

Outra limitação deste critério resulta da consideração de partes da lesão com maior contraste para a respectiva medição do tumor, deixando de fora a contabilização de porções com menor contraste. Por outro lado, o aumento de contraste em determinada zona da lesão pode ser influenciado por inflamação, modificações pós-cirúrgicas, bólus de contraste usado na aquisição da imagem, isquemia, entre outros.

Uma vez que os corticosteróides podem influenciar o contraste em imagens de TC e RM, o grupo de investigação sugeriu que aquando da avaliação da resposta tumoral os doentes fossem sujeitos a doses iguais de corticóides, no decorrer do tratamento médico. Havendo a necessidade de administrar outras doses destas hormonas, o exame de avaliação seria feito após 2 semanas de pe-



ríodo de adaptação (existem evidências que após 5 dias já há condições para uma reavaliação).

É de notar que, até ao ano de 2010 o critério de Macdonald era o principal método usado na avaliação da resposta do tecido tumoral [8].

#### **4. RECIST (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*):**

Contrariamente ao critério de resposta oncológica da OMS, o critério RECIST recorre apenas ao maior diâmetro da lesão observado na imagem. No caso de existirem várias lesões (mínimo 2 e máximo 5) somam-se todos os diâmetros (o maior de cada lesão) e obtém-se, assim, uma estimativa da dimensão total do tumor primário.

Como seria de esperar, as categorias de classificação foram mais uma vez redefinidas:

- Resposta Parcial: redução superior a 30% da dimensão total;
- Doença Progressiva: crescimento superior a 5 mm ou a 20% da dimensão total;
- Doença Estável: não corresponde a nenhuma das outras categorias.

Diversos estudos clínicos de avaliação da resposta em gliomas de grau IV, em adultos e crianças, apontam uma significativa concordância de resultados obtidos entre os critérios RECIST e de Macdonald.

Após a publicação do critério de Macdonald diversas terapias de tratamento foram desenvolvidas e aplicadas a tumores de graus elevados.

Em primeira instância realiza-se a intervenção cirúrgica, que consiste na remoção (máxima possível) de toda a massa cancerígena, seguida de radioterapia em coexistência com um agente antitumoral com substância activa Temozolomida [11].

O tratamento com este agente anticancerígeno é usado em doentes com determinados tumores cerebrais, nomeadamente:

- Glioblastoma multiforme recentemente diagnosticado: numa primeira fase – fase concomitante do tratamento – o fármaco é administrado ao doente

simultaneamente às sessões de radioterapia. Na segunda fase – fase de monoterapia do tratamento – é administrado isoladamente.

- Glioma maligno (glioblastoma multiforme ou astrocitoma anaplásico): empregue no caso de crescimento do tumor, após a terapia comum nestes casos.

No caso de progressão do tumor após terapia inicial, os tratamentos realizados incluem fármacos com agentes antiangiogénicos, como Bevacizumab e Cediranib.

Com base nos efeitos observados e resultantes dos vários tratamentos executados definiram-se dois importantes conceitos relacionados com a resposta do tumor à terapia: pseudo-progressão e pseudo-resposta.

A pseudo-progressão relaciona-se com o aumento da área e do contraste na zona da lesão e do tecido não tumoral, o qual não implica o crescimento do tumor, a sua progressão, pois esse aumento pode ser derivado da permeabilidade vascular do tumor (quebra da barreira hemato-encefálica originada pelos fármacos). Esta característica observa-se durante os primeiros 3 meses após início da fase concomitante do tratamento (radioterapia e Temozolomida), estabilizando ou reduzindo-se com o passar do tempo.

Sabe-se que 20% a 30% dos doentes que realizam radioterapia e quimioterapia após a cirurgia de remoção do tumor desenvolvem pseudo-progressão nas 4 a 12 semanas seguintes ao término do tratamento por radiação [12].

A nível clínico é de extrema importância ter-se em atenção a pseudo-progressão, uma vez que a designação de doença progressiva (mediante os critérios já apresentados) pode ser mascarada por tecido cerebral são, com a consequência da interrupção do tratamento e futuro agravamento da doença. Por outro lado implica a sobrevalorização da taxa de sobrevivência do doente (a progressão da doença não é detectada e estima-se uma taxa de sobrevivência maior que a real), período durante e após o tratamento no qual se estima sobretudo a estabilidade (ou regressão) do tumor.

As imagens de RM mais usadas na determinação da pseudo-progressão são imagens FLAIR (*Fluid-attenuated Inversion Recovery*) e imagens ponderadas em T<sub>2</sub>, nas quais os aumentos de contraste (hiposinal e hipersinal) alertam para

a existência de progressão do tumor. Contudo, estas alterações nas imagens devem ser consideradas com base noutras fontes de sinal para além da disrupção da barreira hemato-encefálica, nomeadamente alterações pós-operatórias, desmielinização, isquemia, infecção e efeitos da radiação.

Como anteriormente referido, quando se verifica a progressão do tumor após tratamento de radioterapia e quimioterapia recorre-se ao tratamento com agentes antiangiogénicos, Bevacizumab (anticorpo monoclonal que impede um factor de crescimento endotelial vascular - VEGF) e Cediranib (bloqueador desse factor de crescimento). Ambos impedem o desenvolvimento do tumor, pois provocam a apoptose do endotélio inibindo a formação de novos vasos e causando o retrocesso de vasos em início de desenvolvimento. Tal resulta numa diminuição da absorção do agente de contraste Gadolínio, ou seja, diminuição do realce de contraste na imagem (observada após 1 a 2 dias do início da terapia). A esta redução de sinal da imagem dá-se o nome de pseudo-resposta. Pseudo pois não é garantidamente identificativa de uma regressão da massa tumoral, podendo ser resultado de uma normalização da permeabilidade vascular, derivada do tratamento antiangiogénico, que diminui a absorção do agente de contraste [12].

#### **5. Critério RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*):**

No ano de 2010 o grupo RANO [7] desenvolveu um novo critério de resposta baseado no critério Macdonald, mas com a particularidade da introdução de nova metodologia (mais exacta) de medição do tecido tumoral.

Reconhecendo as limitações do critério de Macdonald em meio clínico, o grupo redefiniu as classificações de resposta, tornando os critérios mais detalhados [5]:

- Resposta completa: desaparecimento total da lesão mensurável e sem reaparecimento de micro lesões no período mínimo de 4 semanas; estagnação ou redução de novas lesões; o doente não deve estar sujeito a doses de corticóides, à excepção de doses de necessidade fisiológica; tumor estável ou até melhoria

do estado clínico do doente; todos os doentes que apresentam lesões que devido ao seu carácter não permitem a sua medição, a resposta somente pode ser classificada como estável e não completa.

- Resposta parcial: redução igual ou superior a 50% da dimensão total (dada pela soma dos produtos dos diâmetros de todas as lesões mensuráveis) num período de 4 semanas; não há crescimento das lesões não mensuráveis; sem aparecimento de novas lesões; estabilidade das lesões na situação de igual ou menor dose de corticóides administrada no tratamento, face à dose inicial aquando do exame de RM; no momento de novo exame a dose de corticóides não pode ser superior à inicial; estado clínico estável ou de melhoria.

- Doença estável: no caso de tumores constituídos apenas por lesões não mensuráveis; se por razões clínicas for administrada uma maior dose de corticóides ao doente (sem diagnóstico de progressão do tumor), apenas serão consideradas as imagens para avaliação quando a dose for igual ou inferior à inicial.

- Doença Progressiva: aumento igual ou superior a 25% da dimensão total da lesão em comparação com a menor medida total da massa tumoral calculada na fase inicial da avaliação (caso não se tenha verificado uma redução da dimensão) ou com a melhor resposta tumoral resultante do tratamento hormonal (doses iguais ou superiores à inicial); aparecimento de novas lesões; observação de um aumento significativo de lesões no caso da administração de doses idênticas ou superiores de corticóides face à dose inicial ou à melhor resposta verificada após início deste tratamento; evidente degradação do estado clínico do doente, não associada a outros factores (*e.g.* efeitos do tratamento, medicação, infecção e convulsões) senão ao tumor e/ou a alterações da dose de corticóides.

Acerca das várias classificações, os requisitos acima indicados devem ser verificados em simultâneo para que seja possível definir o respectivo tipo de resposta.

O grupo RANO concluiu que a medição primária do tumor seria efectuada pelo maior diâmetro da lesão observada na imagem ponderada em T<sub>1</sub> com

contraste, tendo alargado a aplicação do critério às imagens de Tomografia Computorizada. Para além disso, referiu que o exame imagiológico deveria ser no mínimo efectuado com o mesmo valor de campo magnético e preferencialmente com o mesmo equipamento [5].

Acerca da selecção e da medição das lesões de menores dimensões, o grupo também definiu algumas regras. As lesões escolhidas têm que ser observadas em duas imagens axiais (corte de 5 mm de espessura) sucessivas, aplicando-se tanto a imagens TC como RM. Na eventualidade de se usarem cortes axiais mais espessos para aquisição de imagem, a dimensão da lesão na extremidade (início) do corte tem que ser no mínimo igual ao dobro do valor da espessura de corte.

Relativamente às lesões quísticas e respectivas cavidades cirúrgicas, por exemplo o cisto aracnóide (localizado entre a membrana aracnóide ou base craniana e a superfície do cérebro), apenas são seleccionadas e mensuradas as lesões que apresentem um diâmetro superior a 10 mm.

Devido à pseudo-progressão, o diagnóstico de doença progressiva só é definido após decorridas 12 semanas de radioterapia e quimioterapia. No entanto, se através de biópsia estereotáxica ou craniotomia ou observação de lesão fora da zona de absorção de dose (radioterapia) poderá a doença ser declarada progressiva. Aquando do tratamento com agentes antiangiogénicos é tida em consideração a pseudo-resposta tumoral, a qual é estudada com recurso a imagens FLAIR e ponderadas em T<sub>2</sub>. Nestas, ao se verificar um aumento significativo do sinal proveniente da lesão é determinado que o tumor se encontra em estado de doença progressiva.

Face ao critério de Macdonald, o qual serviu de base para o critério de RANO, destaca-se a possibilidade de quantificar certas lesões que anteriormente não eram consideradas para classificação do tumor. Lesões quísticas, lesões medidas apenas num plano axial (devido às suas diminutas dimensões estão contidas apenas na espessura do corte), lesões com margens indefinidas na imagem e lesões com um diâmetro menor que 1 mm foram agrupadas num

conjunto de lesões não mensuráveis, induzindo, na melhor hipótese, um estado clínico estável.

## **1.2.Imagens de RM**

Para realçar o contraste nas imagens de RM é usado o agente de contraste gadolínio (Gd), sendo um elemento químico altamente paramagnético. Assim há uma tendência para que os dipolos magnéticos se alinhem com o campo magnético externo, o que diminui o Tempo de Relaxação Longitudinal ( $T_1$ ) e o Tempo de Relaxação Transversal ( $T_2$ ). Desta forma, nas regiões de captação de contraste o sinal será maior, o que se traduz em regiões de hipersinal numa imagem ponderada em  $T_1$ . Diz-se que a imagem é ponderada em  $T_1$  quando a intensidade dos píxeis da imagem é proporcional ao sinal de  $T_1$ .

Este agente de contraste é administrado via endovenosa (EV) numa solução iónica estável e de raros efeitos adversos. Ao ocorrer a quebra da barreira hemato-encefálica (BHE), provocada pela neoplasia das células de parênquima cerebral, o gadolínio difunde-se do meio intravascular para o espaço intersticial. Todo este espaço ocupado pelo agente de contraste desencadeia uma maior área de captação de contraste, sendo observada na imagem ponderada com contraste melhorado.

Relativamente ao exame de RM pré-operatório realizado ao doente, as imagens utilizadas neste trabalho são adquiridas mediante uma sequência 3D SPoiled Gradient Recalled echo (SPGR). São imagens ponderadas em  $T_1$  e obtidas com um Tempo de Eco (TE) de 5,2ms e um Tempo de Repetição (TR) de 12,5ms.

Esta sequência é característica dos equipamentos do fabricante General Electric, sendo usada para a minimizar os efeitos da magnetização transversal dos spins. Assim, o pulso de excitação - de radiofrequência (RF) - é aplicado desfasado (de cada vez), impedindo a acumulação de efeitos residuais da magnetização transversal, ao longo de toda a aquisição. Combinando esta sequência com um curto TE reduz-se o sinal de  $T_2$ , melhorando o sinal de  $T_1$  e consequen-

temente o contraste na imagem ponderada em T<sub>1</sub>. Ainda aliado a este método utiliza-se um TR curto e um *Flip Angle* (FA) entre 45° e 60°.

Os líquidos possuem longos T<sub>1</sub> e T<sub>2</sub>, sendo que tempos longos T<sub>2</sub> implicam maior magnetização transversal residual, isto porque os spins permanecem mais tempo no plano transversal antes de voltarem ao equilíbrio. Não só, mas também devido a esta característica é que se efectua a aquisição de imagens pré-operatórias com a sequência acima descrita. Duas outras finalidades do uso desta sequência são a neuronavegação e a radioterapia.

Acerca das imagens de RM de exame pós-operatório, as processadas neste trabalho são adquiridas numa sequência 2D T<sub>1</sub> FS Gad, isto é, são ponderadas em T<sub>1</sub>, podendo ser com supressão da gordura (*Fat Suppression*, FS) e após a administração endovenosa de agente de contraste gadolínio. De notar que nem sempre são adquiridas imagens ponderadas em T<sub>1</sub> com sequência de supressão de gordura.

De modo a melhorar o sinal proveniente dos líquidos (mais propriamente do agente de contraste), o sinal da gordura é suprimido pela técnica FS. Esta usa uma sequência de recuperação da inversão, ou seja, um pulso de 180° é aplicado para inverter a magnetização longitudinal e após um Tempo de Inversão (TI) é aplicada uma sequência de eco de gradiente (GE). Desta forma, o sinal proveniente dos líquidos (espaço intersticial onde existe agente de contraste) não é afectado pelo sinal resultante da gordura presente na matéria branca (por ex.). A região de interesse (de captação de contraste) pode ser os bordos da cavidade cirúrgica, onde pode estar a ocorrer pseudo-resposta (devido aos tratamentos) ou até progressão da doença. Com a supressão da gordura estas regiões apresentam um sinal melhorado, nas imagens pós-operatórias.

As imagens de Ressonância Magnética usadas neste trabalho de investigação, fornecidas pelo Serviço de Neurorradiologia do HGO, EPE não contêm informação pessoal do doente. Como apenas possuem informação anatómica e funcional do doente, não foi elaborado um documento de Consentimento Informado para os doentes estudados.





# 2

## Métodos

No caso de doentes dos quais existe uma suspeita de existência de glioblastoma multiforme existem três tipos de protocolos implementados no Serviço de Neurorradiologia do hospital: pré-operatório, pós-operatório imediato e pós-operatório tardio.

### 2.1. Protocolos de exame de RM

O pré-operatório é constituído por imagens ponderadas em  $T_1$  (com e sem agente de contraste), que inclui a aquisição 3D com contraste, para programação da neuronavegação e/ou radioterapia (tratamento conjunto com a quimioterapia, para estes doentes), imagens ponderadas em  $T_2$ , imagens de perfusão com contraste (ponderadas em  $T_2$  e  $T_1$ , esta última ponderação é recente), imagens de difusão e de espectroscopia.

Idealmente, até 48 horas após a cirurgia de remoção do tumor é posto em prática o protocolo pós-operatório imediato, no qual são adquiridas imagens ponderadas em  $T_1$  (com e sem agente de contraste) e em  $T_2$  e imagens de difusão. Nem sempre é possível efectuar este exame no período mais apropriado (até 48 h), sobretudo devido à quantidade de exames no serviço.

Para seguimento da doença é realizado passados três a quatro meses da cirurgia, o protocolo de exame pós-operatório tardio, praticado de modo seme-

lhante ao pré-operatório, à excepção da sequência 3D para a neuronavegação/radioterapia.

## 2.2.Ferramenta desenvolvida

A ferramenta *Volumetric Tool of GBM Analysis* de processamento digital das imagens criada para a avaliação, em epígrafe, foi desenvolvida em linguagem *MatLab*®.

Após o envio dos requerimentos exigidos pelo Hospital Garcia de Orta, EPE e a devida autorização foram facultados pelo Serviço de Neurorradiologia, exames pré-operatórios e pós-operatórios de dez doentes. Para implementação do algoritmo sobre estas imagens foi elaborada a interface gráfica ilustrada na Figura 2.1.

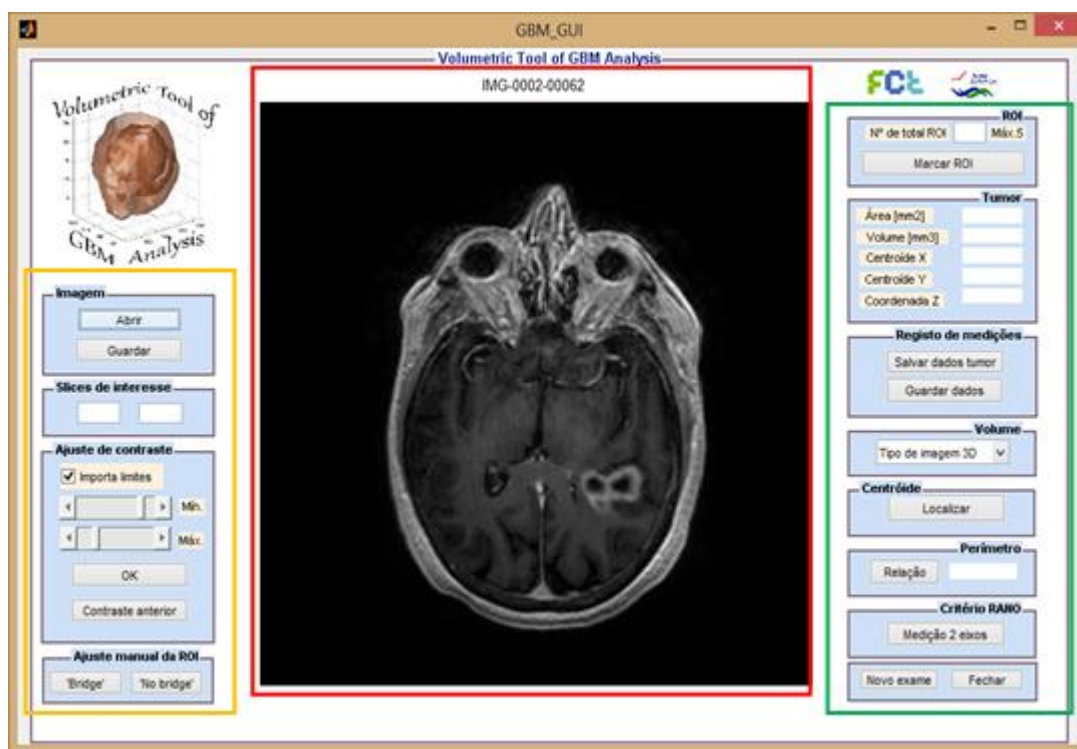
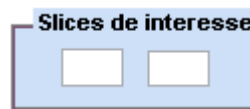


Figura 2.1 - Ilustração da interface gráfica da ferramenta desenvolvida “*Volumetric Tool of GBM Analysis*”: secção esquerda (a cor amarela); secção central (a cor vermelha) e secção direita (cor verde).

Conforme evidenciadas na Figura 2.1 destacam-se três secções distintas da ferramenta. A secção esquerda está relacionada com a abertura da imagem de

RM e ajuste de contraste e delimitação da região da lesão. É na secção central que são apresentadas ao utilizador as imagens após os diversos passos do processamento. A secção direita está relacionada com a função de definição da *ROI* e todas as funções afectas aos resultados métricos e representações provenientes desta região.

Ao introduzir o número da primeira e última imagem (Figura 2.2) que contém informação relevante é calculado o número total de imagens e por sua vez criado um vector vazio com a dimensão necessária para guardar os parâmetros calculados referentes a estas imagens, após todo o processamento. Este vector tem  $m=8$  linhas por  $n$  colunas, sendo que o número de colunas é igual ao total das imagens. Quanto ao número de linhas, estas dizem respeito aos dados do doente (*PatientID*, *PatientName*, etc.) e dados da meta-informação das imagens de RM (*StudyDescription*, *SeriesDescription*, etc.), todos apresentados na mesma coluna da tabela de resultados (Tabela 3.1). Os dados referentes a cada imagem serão, no fim de todo o processo, guardados neste vector, para posterior registo num ficheiro do *Microsoft Office Excel*, no formato .xls.



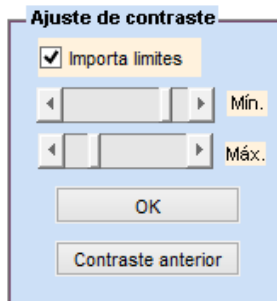
**Figura 2.2 - Representação do painel “Slices de interesse”, constituinte da interface gráfica da ferramenta desenvolvida.**

Existem duas funções simples afectas ao número total de imagens de interesse para quantificação do total de imagens e criação de um vector vazio, onde serão guardados os dados métricos de cada imagem, na respectiva coluna.

### **2.3.Ajuste de contraste**

O primeiro passo do processamento é a melhoria do contraste da imagem, evidenciando a região do tumor. O ajuste de contraste, isto é, entre os níveis de intensidade dos píxeis, possibilita a posterior binarização da imagem com a atribuição de somente dois níveis de intensidade, um dos quais correspondendo ao fundo e o outro à região que se pretende destacar (é descrito o processo de binarização mais à frente).

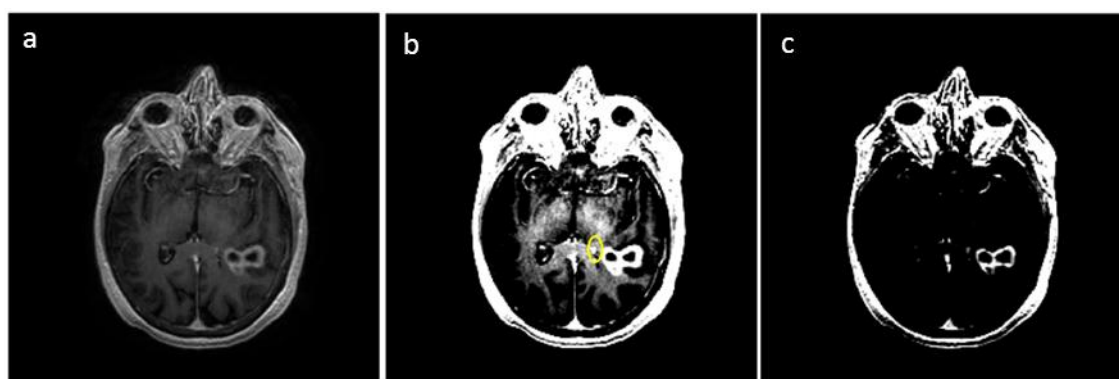
As funções referentes ao contraste da imagem são implementadas por forma a melhorar a distinção entre tecidos, nomeadamente da *ROI*, com base nos ajustes efectuados pelo utilizador nas barras de controlo (Figura 2.3).



**Figura 2.3 - Representação do painel "Ajuste de contraste", constituinte da interface gráfica da ferramenta desenvolvida.**

Estas barras permitem definir os valores de intensidade mínima e máxima de entrada, para a função *imadjust* do *MatLab*® [15]. Os valores de intensidade de saída são  $[0,1]$ , ou seja, os píxeis com intensidade inferior à mínima definida na barra adquirem a intensidade de valor 0 (píxel de cor preta) e os píxeis com intensidade acima da máxima seleccionada obtêm a intensidade de valor 1 (píxel de cor branca).

A Figura 2.4 ilustra a conversão existente entre a imagem original e a respectiva imagem ajustada, mediante o ajuste de contraste efectuado pelo utilizador, com principal destaque para a *ROI*.

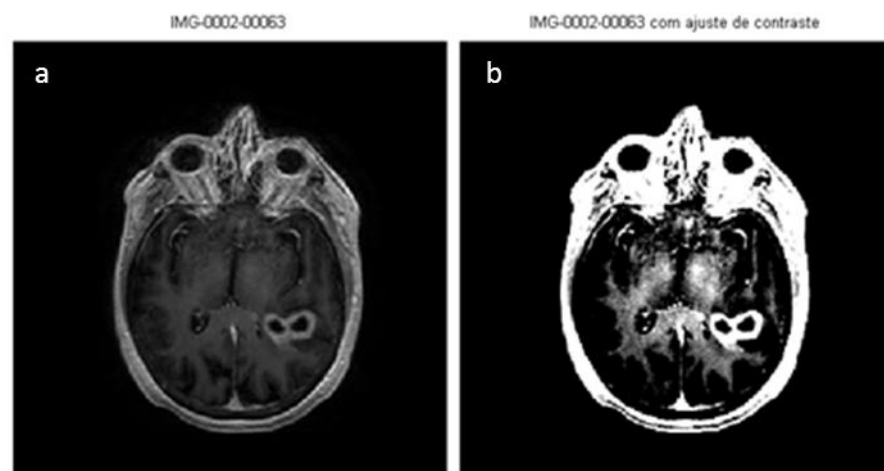


**Figura 2.4 - Representação dos resultados dos vários ajustes de contraste: (a) Imagem original; (b) Imagem original após aplicação do valor mínimo de contraste e com marcação da área de píxeis que não pertencem à *ROI* e (c) Imagem original após aplicação do valor mínimo anterior e do valor máximo de contraste.**

Ao proceder a este ajuste, muitas das vezes, existem píxeis circundantes à região de interesse com intensidade idêntica, senão igual, à de outros píxeis que não pertencem a essa região (Figura 2.4-b).

De modo a evitar que o utilizador necessite de ajustar os limites de contraste para cada imagem de RM que é carregada, foi criada uma função para aplicação dos valores usados anteriormente em outras imagens. Esta funcionalidade pode ser activa mediante uma *checkbox* (Figura 2.3). Aconselha-se que esta fique activa a partir do processamento da primeira imagem axial, uma vez que não há valores mínimo e máximo definidos e guardados aquando da primeira imagem.

Quando activa, ao carregar a imagem axial seguinte é aberta uma figura com duas imagens dispostas lado a lado (Figura 2.5), a imagem original carregada e a sua correspondente, com os limites aplicados na imagem anteriormente trabalhada. Tal permite ao utilizador comparar as imagens e avaliar o ajuste automático.



**Figura 2.5 - Imagens constituintes da figura originada pela função de aplicação de limites de contraste anteriores: (a) Imagem original e (b) Imagem após a aplicação do ajuste de contraste referente à imagem anterior.**

Caso se entenda que este não está aplicado correctamente, pode-se ajustar os valores mínimo e máximo nas barras de contraste, conforme acima já explicado. Esta situação verifica-se sobretudo, quando se trabalha uma imagem de número superior à imagem da qual foram guardados os referentes dados de

contraste. Ou seja, quando se aplicam valores limite de contraste da imagem nº 63 na imagem nº 70 (Figura 2.5 e Figura 2.6).

A necessidade de ajustar o contraste imagem a imagem, deve-se ao facto de ser normal verificarem-se diferenças entre cortes axiais distantes (por distantes entende-se o número do corte axial, ao longo da cabeça, eixo Oz), quer a nível anatómico quer a nível de tecidos biológicos. Nomeadamente, as diferenças que merecem principal destaque no ajuste de contraste são as relacionadas com as regiões do GBM que captam ou não contraste (agente de contraste Gadolínio). No interior do GBM pode existir tecido necrótico (que não capta contraste), bem como células nas quais não houve quebra da barreira hematoencefálica e por sua vez também não ocorreu captação de contraste. Assim, a região que capta contraste pode exibir alterações ao longo das imagens, nomeadamente apresentar um sinal mais ou menos hipertenso e/ou uma largura menor ou maior.

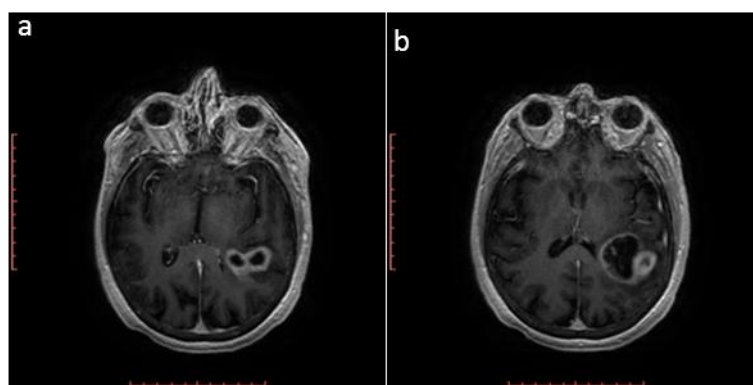


Figura 2.6 - Imagens de exame pré-operatório do doente 1: (a) Imagem nº 63 e (b) Imagem nº 70.

Quando é seleccionado o botão OK, do painel Ajuste de contraste (Figura 2.3) é executada a respectiva função, significando portanto que os ajustes (nas barras de controlo) de contraste estão concluídos.

## 2.4.Binarização

É aberta uma janela com a imagem ajustada (nos passos anteriores do processamento), para que nela o utilizador selecione um rectângulo que contenha a ROI e/ou porventura, a região com píxeis de intensidade inferior à maioria da

região que capta contraste. O objectivo deste rectângulo é definir uma área específica, na qual se encontrem os píxeis constituintes da *ROI* e não sejam contabilizados os restantes píxeis de toda a imagem (Figura 2.7).

Desta forma, a função *graythresh* [15] calcula o valor limite de intensidade de píxeis, normalizado, só na área definida pelo rectângulo. A conversão da imagem ajustada para uma imagem binária é efectuada mediante este valor limite de intensidade (Figura 2.7). O método de binarização consiste na conversão de uma imagem em níveis de cinza para uma imagem binária, constituída por píxeis com dois níveis de intensidade, preto e branco.

Para efeitos da visualização tridimensional do tumor no interior do crânio do doente, existe a necessidade de reconstruir esta estrutura óssea, o que é feito mediante as imagens binárias usadas. A aplicação de um filtro de detecção de bordos – filtro de Sobel – permite obter de cada imagem trabalhada, uma imagem que contém somente informação binária do crânio. Sendo normal surgirem objectos, por outras palavras, aglomerados de píxeis de cor branca, de pequenas dimensões na zona do córtex cerebral e não sendo desejados, os mesmos são removidos pela função *bwareopen* [15]. A imagem é limpa de todos os objectos que sejam compostos por menos que 5 píxeis. Verificou-se que o tamanho de 5 píxeis para estes objectos a remover é o mais adequado, pois se a remoção incidir em objectos com menos de 7 píxeis, por vezes são retirados píxeis importantes da imagem (tanto da *ROI* como do crânio). A observar-se esta última situação haverá implicações na construção do volume do crânio, devido a esta ausência de píxeis na região do crânio.

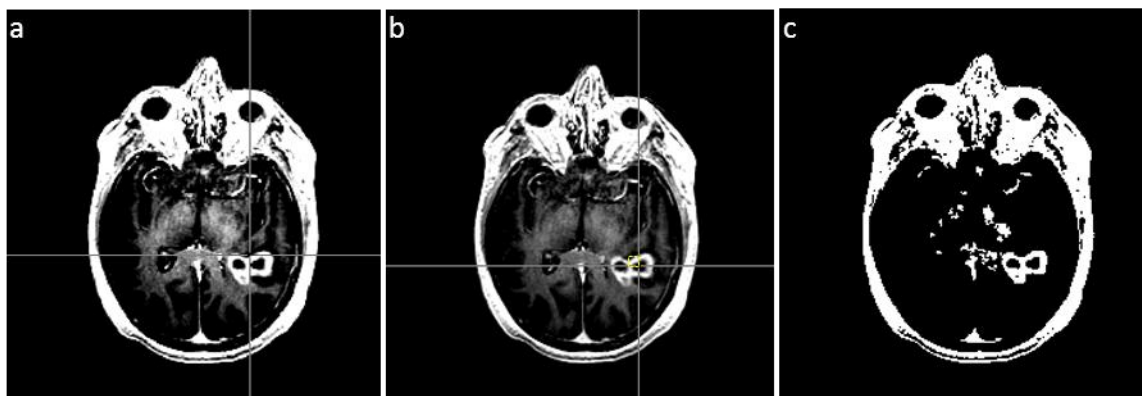


Figura 2.7 - Imagem n° 62 de exame pré-operatório do doente 1: (a) Imagem com a mira do cursor, para selecção do primeiro ponto; (b) Imagem com a mira do cursor, para selecção do segundo ponto, com marcação a cor amarela do rectângulo seleccionado e (c) Imagem binária após a selecção do segundo ponto.

## 2.5. Definição e propriedades da ROI

Nos painéis “Ajuste manual da ROI” e “ROI” da interface gráfica existem três funções referentes ao processamento da região de interesse: *Bridge*, *No bridge* e *ROI* (Figuras 2.1 e 2.8).

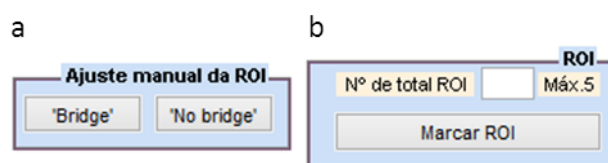


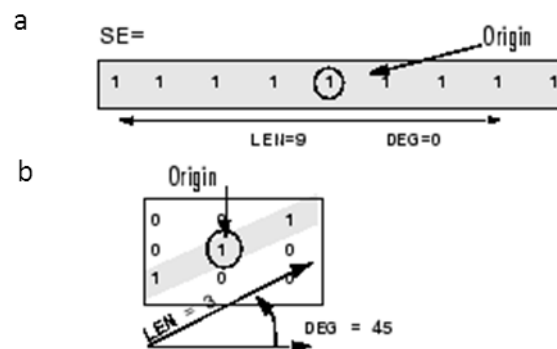
Figura 2.8 - Representação dos painéis constituintes da interface gráfica desenvolvida: (a) “Ajuste manual da ROI” e (b) “ROI”.

Aquando da binarização da imagem poderão existir píxeis de interesse que devido ao seu valor de intensidade não foram convertidos, com intensidade igual a 1 (cor branca). Por forma a colmatar esta situação foi criada a função *Bridge*, que possibilita a marcação de píxeis na imagem binária tornando-os píxeis com intensidade igual a 1. Assim, o posterior cálculo da ROI ficará com mais informação, ou seja, mais completo, uma vez que serão contabilizados píxeis que até então não eram considerados.



Para melhorar a percepção do utilizador acerca dos píxeis que devem ser convertidos é sobreposta à imagem binária a imagem original, daí que a imagem binária seja convertida para o tipo *double* (a imagem original já é deste tipo).

Para este efeito é usado o elemento estrutural denominado no *MatLab*® de *STREL* (do tipo *shape*) [15], elemento este que necessita de um comprimento (*LEN*) em píxeis e de um ângulo (*DEG*) em graus (Figura 2.9).



**Figura 2.9 - Representação dos parâmetros de entrada do elemento estrutural *STREL* [15]: (a) linha de píxeis com intensidade 1, com inclinação de 0° e (b) linha de píxeis com intensidade 1, com inclinação de 45°.**

O elemento *STREL* usado no trabalho tem a forma '*line*', pelo que a obtenção do comprimento e do ângulo entre os pontos da ponte a criar entre píxeis (o nome da função desenvolvida deriva desta construção) exige a selecção de vários pontos na imagem. A quantidade de pontos é guardada na variável *numberofpoints*, a qual permite saber o número de pontes a criar (*numberofpoints*-1). Dependendo da localização de dois pontos seguidos, o comprimento *LEN* e o ângulo *DEG* a usar na função *strel* são calculados de forma diferente construindo-se a respectiva ponte entre esses pontos.

De seguida, recorre-se à função *imdilate* [15] para aplicação do elemento *STREL* (de forma '*line*') na imagem binária, apenas na área que engloba a ponte (linha) a criar. É guardada esta alteração na própria imagem binária, na específica área. Tal permite acrescentar a modificação apenas numa zona restrita, não interferindo com outros píxeis e/ou regiões (Figura 2.10).

Caso a imagem original possua uma resolução elevada e se verifique a necessidade de engrossar a linha (ponte) criada, pode ser adicionado ao algoritmo o referente código. Este duplicaria algumas das linhas acima descritas, com a particularidade da modificação ser aplicada a dois pontos com ordenadas incrementadas em uma unidade, ou seja, ( $y\_bridge(1,1)+1$  &  $y\_bridge(2,1)+1$ ). Seria portanto criada outra linha logo mais abaixo, espacialmente, da criada em primeiro lugar, resultando numa única e mais larga ponte. Esta vertente (aumento da espessura da linha) foi testada no âmbito da sua necessidade e impacto gráfico, no entanto devido à resolução das imagens (256x256 píxeis da sequência de imagens pré-operatória e 512x512 píxeis da sequência de imagens pós-operatórias) não se verificou tal necessidade de incorporação no algoritmo.

O contrário também se observa na conversão da imagem original para a imagem binária, isto é, também existem píxeis que foram convertidos com intensidade 1 mas que na realidade devem apresentar intensidade igual a 0 (cor preta). Uma das ocasiões em que tal acontece é quando a região que capta contraste apresenta píxeis de intensidades semelhantes às dos píxeis da zona envolvente (córtex cerebral). Estes píxeis não devem ser englobados na *ROI*, pois representam tecido que não sofreu neoplasia.

A metodologia da função *No bridge* é muito idêntica à da função *Bridge*, sendo que os píxeis seleccionados são convertidos para a intensidade igual a 0.

A Figura 2.10-b e c evidencia a zona onde se encontram píxeis que o utilizador percebe que não pertencem à lesão tumoral (não captam contraste) pela anterior observação da imagem original. A Figura 2.10-d ilustra a *ROI* já com a aplicação da ponte (píxeis com intensidade 0) criada.

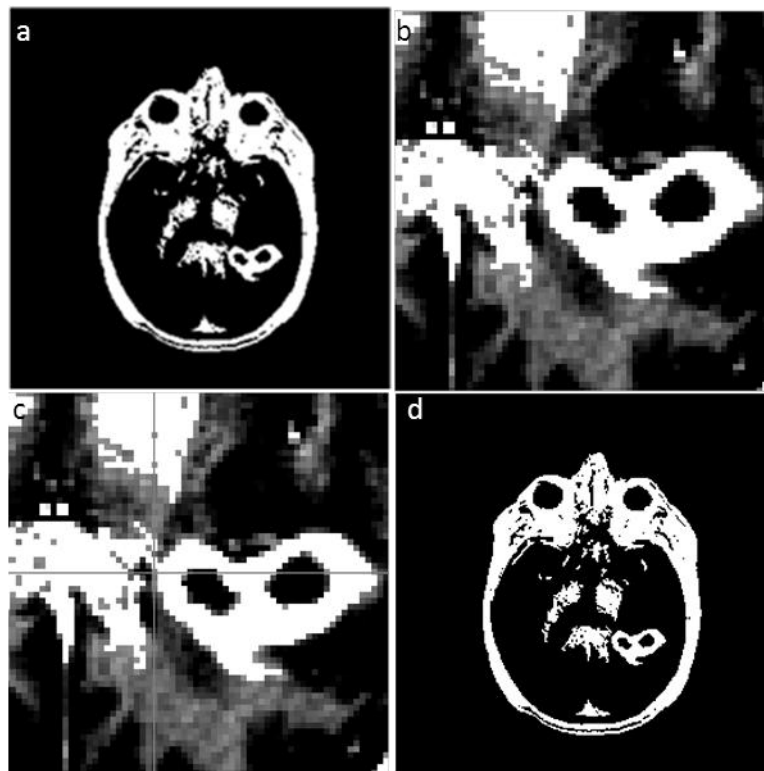


Figura 2.10 - Representação de imagens associadas à função *No Bridge*: (a) Imagem n° 64 de exame pré-operatório do doente 1; (b) Imagem binária sobreposta à imagem original, com ampliação na zona da ROI; (c) Mira do cursor, para definição dos píxeis brancos a converter para píxeis pretos e (d) Imagem da ROI com a ponte (*no\_bridge*) criada entre dois pontos.

Com o objectivo de caracterizar quantitativamente a ROI, mais concretamente determinar a sua área e o seu centro de massa foi implementada a função ROI, que recorre à função *regiongrowing* (Dirk-Jan Kroon, 2008) [16]. É usado o método de segmentação *Region Growing*, que recorre a um ponto semente ( $x,y$ ) para avaliar os píxeis vizinhos e adicioná-los à região, iteractivamente.

Tendo em consideração que o glioblastoma multiforme é um tumor muito infiltrativo este é um método muito eficiente de acumular todos os píxeis associados à ROI.

Ao seleccionar o botão “ROI” é aberta uma figura com a imagem binária e com a mira do cursor do rato, para que seja fácil seleccionar o ponto semente, que será usado nesta função. Após o duplo clique nesse ponto é fechada a figura anterior e mostrada na interface gráfica a imagem binária apenas com a ROI.

Clinicamente é relevante determinar o volume da região que capta contraste e o volume da região que não capta contraste (*e.g.* tecido necrótico). Na Figura 2.10-d observa-se a existência de duas regiões no interior da *ROI* que não captaram contraste, as quais podem representar regiões de necrose. O procedimento para isolar a região interior do tumor é o seguinte: preenche-se o interior da *ROI* anteriormente determinada, obtendo-se assim a *ROI* total do tumor e de seguida subtrai-se a esta a região inicial.

Para o cálculo da área da *ROI* recorre-se à função *regionprops* do *MatLab*® [15], apropriada para a medição de certas propriedades de regiões da imagem. As áreas calculadas são a da região que capta contraste (*gadolinium\_contrast\_region*) e a da região total do tumor (*total\_region*).

Como o resultado destas medidas vem expresso em píxeis é necessário convertê-lo para a unidade de área mm<sup>2</sup>. O espaçamento em milímetros entre dois píxeis consecutivos é dado pela variável *metadata.PixelSpacing*, da estrutura *metadata* que contém toda a meta-informação da imagem de RM. Assim, a área (em mm<sup>2</sup>) de um só píxel é dada pelo quadrado deste valor. Multiplicando a área (em píxeis) pela área do píxel (em mm<sup>2</sup>) da *ROI* obtém-se a área em mm<sup>2</sup>.

Outro dado retirado da meta-informação da imagem de RM é a espessura (em mm) do slice (*metadata.SliceThickness*). Este é multiplicado pela área da *ROI* para se obter o volume desta, nas unidades mm<sup>3</sup>.

O cálculo da área e volume é efetuado tanto para a região total do tumor (composta pela região que capta contraste e pela região interna que não capta contraste) como para a região que capta contraste. Os respectivos dados são guardados nas unidades correspondentes. A área e o volume total da *ROI* são indicados ao utilizador no painel “Tumor” da interface gráfica pertencente a esta função.

As coordenadas cartesianas ( $X_{CM}$ ,  $Y_{CM}$ ,  $Z_{CM}$ ) que definem o centro de massa do tumor são determinadas com base nas seguintes equações:

$$X_{CM} = \frac{m_1 * x_1 + m_2 * x_2 + \dots + m_n * x_n}{m_1 + m_2 + \dots + m_n} \quad (1)$$

$$Y_{CM} = \frac{m_1 * y_1 + m_2 * y_2 + \dots + m_n * y_n}{m_1 + m_2 + \dots + m_n} \quad (2)$$

$$Z_{CM} = \frac{m_1 * z_1 + m_2 * z_2 + \dots + m_n * z_n}{m_1 + m_2 + \dots + m_n} \quad (3)$$

Uma vez que se considera que cada ponto  $(x_i, y_i, z_i)$  constituinte do volume de tumor possui igual massa ( $m_i$ ), as equações são reduzidas à seguinte forma:

$$X_{CM} = \frac{\sum_{i=1}^n x_i}{n} \quad (4)$$

$$Y_{CM} = \frac{\sum_{i=1}^n y_i}{n} \quad (5)$$

$$Z_{CM} = \frac{\sum_{i=1}^n z_i}{n} \quad (6)$$

Consoante a área da *ROI* de uma imagem é atribuído a esta o respectivo peso aos seus pontos, para o cálculo das coordenadas do centro de massa. Desta forma, uma *ROI* com uma área menor tem um peso proporcional na determinação do centro de massa, conjuntamente a áreas maiores de tumor. Para cada imagem com a *ROI* definida são guardados em dois vectores coluna (*row\_vector* e *column\_vector*) as coordenadas  $x$  e  $y$  dos píxeis de interesse (de cor branca). No vector coluna (*zcoordinate\_vector*) de igual tamanho é guardado o valor da coordenada  $z$ . Relativamente ao valor da coordenada  $z$ , a cada imagem associa-se a soma de metade da espessura da imagem (*slice\_thickness*) com metade do espaçamento entre cada imagem (*metadata.SpacingBetweenSlices*). Assim é considerada no cálculo do centro de massa, a espessura de cada imagem, bem como o espaçamento entre elas, tornando a medida mais completa.

À medida que vão sendo guardadas as imagens com as respectivas regiões de interesse são somadas as coordenadas dos píxeis de cada imagem aos respectivos vectores (*row\_vector*, *column\_vector* e *zcoordinate\_vector*). Por último, quando o utilizador guarda os dados são executadas as equações 4, 5 e 6, obtendo-se como resultado as coordenadas do centro de massa do tumor, as quais são registadas na tabela de resultados (Tabela 3.1).

Caso a imagem de RM carregada, seja de um exame pré-operatório, isto é, o tipo de aquisição da imagem seja 3D (*metadata.MRAcquisitionType*==‘3D’), é detectado o objeto de maior área existente na imagem binária, o que se pressupõe ser o crânio. Após a sua identificação é aplicada novamente a função *regiongrowing* [17] para se obter somente a região do crânio. De seguida existem duas adições de imagens binárias distintas: imagem do crânio mais a imagem da região que capta contraste e imagem do crânio mais a imagem da região que não capta contraste. Estes passos permitem construir 2 imagens semelhantes que serão guardadas e mais tarde usadas para construir dois volumes, os quais permitem a visualização e localização tridimensional do tumor dentro do crânio do doente.

## 2.6.Registo de dados

De cada vez que é definida uma *ROI* pelo utilizador, o mesmo tem que usar o botão “Salvar dados tumor” para guardar todos os dados obtidos no processamento e respeitantes à imagem axial introduzida.

Consoante a ordem da imagem são guardadas ao longo da respectiva coluna do vector *slice\_tumor\_data* as seguintes variáveis: *num\_slice*, *xCM*, *yCM*, *zCM*, *tumor\_areacm2*, *tumor\_volumecm3* e *tumor\_gadolinum\_contrast\_volumecm3*.

Através do nome da imagem axial carregada inicialmente e retirando deste a extensão do tipo de ficheiro (.dcm) é guardada a respetiva imagem da *ROI* (sem o crânio) com o mesmo nome da imagem original e do tipo *TIFF*, na pasta do exame médico. Mais tarde, na eventualidade de ser necessário consultar alguma destas imagens trabalhadas, o utilizador tem fácil acesso a estas, não necessitando de estar novamente a processar as imagens de RM.

Para a construção dos respectivos volumes são guardadas no correspondente elemento *cell array*, a imagem do crânio com a *ROI* total, a imagem do crânio com a *ROI* referente à região que não capta contraste e a imagem só com a *ROI* (de captação de contraste).

Já calculado na função *ROI* (*stats\_tumor\_total\_region*) é nesta que é guardado num vector inicializado a zeros (dimensão:  $1 \times \text{total\_num\_slices}$ ), o maior eixo da *ROI*. Este comprimento permitirá a identificação da *ROI* com o maior valor, a qual será adiante chamada pela função *RANO* [2].

Tal como o nome indica, a função *excel\_save* guarda os dados métricos obtidos anteriormente, numa tabela contida numa folha de um ficheiro do *Microsoft Office Excel* (do tipo .xls). Para a localização deste ficheiro é usado o directório das imagens de RM, concentrando deste modo todos os ficheiros gerados na mesma pasta (a do exame pré ou pós-operatório).

São determinados os dois tipos de volume (o total e o da massa que capta contraste) e os seus valores guardados no vetor *slice\_tumor\_data*.

O vector *slice\_tumor\_data* é convertido para o tipo *cell*, para que seja possível concatenar este com a *cell array* (a gerar no passo seguinte) dos dados do doente (*cell\_array*). Este elemento estrutural contém informação identificativa do doente, conforme a apresentada nas duas primeiras colunas da Tabela 3.1, para além da identificação das variáveis relacionadas com a média (centro de massa), área e volume (3ª coluna da Tabela 3.1).

Por fim, são concatenadas horizontalmente as duas células (*cell\_array* e *slice\_tumor\_data*) para formar a célula *table\_cellarray*, a qual diz respeito à tabela a ser inserida na folha do ficheiro *Excel*. Após este registo é identificada a *ROI* com o maior eixo.

## 2.7.Representações volumétricas

Relativamente à visualização tridimensional dos vários volumes foi criado um menu com os quatro tipos ou formas de apresentação, que o utilizador pode seleccionar:

- Volume total mais crânio: são concatenadas todas as imagens da *cell array skull\_roi\_images*, isto é, as imagens constituídas pelo crânio e *ROI*, para originar o volume *tumor3D* (Figura 3.1). Esta variável tem o tamanho igual a  $256 \times 256 \times n^\circ$  de imagens.
- Volume que não capta contraste mais crânio: idêntica à forma 3D, esta é constituída por imagens do crânio com a região interna do tumor (que não capta contraste) no seu interior (Figura 3.2).
- Volume total: o volume é formado por imagens que contêm somente as *ROI*, sem o crânio (Figura 3.3).

• *Sliding viewer*: utiliza a função *slidingviewer* (Gang Wang, 2011) [16] que possibilita uma interacção entre o utilizador e o volume contruído (Figura 3.4). Pelo movimento de um dos três planos anatómicos (transversal, sagital e coronal) é possível observar de forma dinâmica todo o volume. Como esta representação volumétrica é de carácter interactivo, não é útil para o utilizador obter desta uma imagem bidimensional, razão pela qual não há o seu registo automático num ficheiro no formato *Portable Document Format*, vulgo *PDF*.

São usadas quatro importantes funções do MatLab®: *contourslice*, *patch*, *isosurface* e *isocaps* [15]. A função *contourslice* desenha os contornos do(s) objecto(s) de cada imagem (slice), com a mesma orientação e tamanho desta. Através dos muitos pontos com igual *isovalue* é implementada a função *isosurface*, para representação das superfícies (e.g. crânio e/ou tumor) constituintes do conjunto de imagens. Estes dados gerados e relacionados com as faces e vértices do(s) objecto(s) são guardados num variável do tipo estrutura. É sobre esta variável que a função *patch* é directamente aplicada, interpolando a informação de cada slice para criar o volume. A coloração da superfície do(s) objecto(s) é definida pelo sistema de cores *RGB*.

No caso das três formas de apresentação (volume total mais crânio, volume que não capta contraste mais crânio, volume total e *Sliding viewer*), o aspecto do volume é melhorado com recurso a ajustes luminosos. Para além disto é guardada a respetiva imagem do volume num ficheiro *PDF*, na pasta geral do exame imagiológico. Com o intuito de proporcionar uma avaliação tridimensional mais completa foi definida a propriedade de transparência do objeto para o valor 0.5, a qual torna possível identificar a região interna do tumor, sobretudo na representação do volume total. Já foi referida neste documento a importância da identificação da região que não capta e da região que capta contraste.

## **2.8.Outras propriedades da ROI**

A localização do centro de massa do GBM é realizada pela função *mass\_center*, na qual é mostrada a imagem axial detentora do maior eixo constituinte da sua *ROI* (a mesma imagem é usada pela função *RANO*), com a marcação do referente ponto. As coordenadas deste são guardadas nas variáveis *xCM* e *yCM*.



Considerando que no período pós-operatório tardio, 20% dos doentes com GBM têm a probabilidade de apresentar progressão na doença [8] é de interesse clínico determinar a razão existente entre o interior da cavidade cirúrgica e o exterior da região que capta contraste. Para obter tal informação recorre-se à razão entre o perímetro interno e o externo da região que capta contraste, no exame pós-operatório (tardio). Através da subtração da região total (*fill\_roi*) à região de captação de contraste (*gadolinium\_contrast\_region*) obtém-se a região interna (*internal\_roi*). Posto isto é apenas necessário determinar o perímetro das duas regiões distintas e calcular a sua razão, a qual será indicada no painel “Perímetro” da interface gráfica.

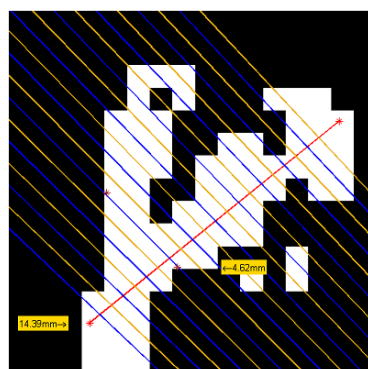
Atendendo ao critério RANO [2], para a avaliação da resposta do tumor à terapêutica instituída identificou-se a necessidade de o utilizador medir os dois maiores eixos perpendiculares entre si de uma *ROI*. É declarada a progressão da doença ao verificar-se a situação em que os dois eixos tenham um comprimento maior ou igual a 10mm (cada um).

Outro dos requisitos é que não podem ser consideradas para esta medição a cavidade cirúrgica, a região quística e a região de tecido necrótico. Posto isto, o algoritmo detecta a imagem que possui a *ROI* (basta uma imagem da sequência pós-operatória) com o maior eixo e apresenta-a ao ser pressionada a tecla RANO da interface gráfica. Esta detecção é feita de forma rápida porque para cada imagem da *ROI* é calculado o maior eixo (através da propriedade *MajorAxisLength* da função *regionprops* do *MatLab*® [15]) e guardado num vector (*tumor\_gadolinium\_contrast\_array*), sendo neste passo apenas necessário mostrar a correspondente imagem.

Para auxiliar o utilizador na medição dos eixos, este selecciona os pontos inicial e final desse segmento de recta (eixo de maior comprimento), o qual é de seguida ilustrado na imagem (o eixo e os pontos). Como o segundo eixo tem que ser perpendicular ao primeiro são desenhadas linhas auxiliares ao longo do comprimento do primeiro eixo, executando entre este um ângulo de 90°. Estas linhas de auxílio são criadas mediante o uso de triângulos e respectivos ângulos.

Deste modo é muito mais acessível identificar o possível segundo maior eixo da *ROI*, bastando para tal seleccionar os dois pontos de um segmento de recta, ao longo de uma das linhas de ajuda. De realçar que foram escolhidas duas cores distintas para estas linhas com o intuito de proporcionar um contraste maior entre as mesmas, não baralhando o utilizador no momento de selecção dos pontos e reduzindo o esforço a nível visual.

A Figura 2.11 ilustra todo o resultado obtido com esta função *RANO*, isto é, o maior eixo da *ROI*, as linhas perpendiculares de auxílio e os pontos constituintes dos dois eixos.



**Figura 2.11 - Representação da *ROI* de imagem pós-operatória (doente 1), com o respectivo resultado de medição dos dois maiores eixos perpendiculares entre si.**

O intuito de saber a relação existente entre o bordo interno e o bordo externo da *ROI*, para imagens de exames pós-operatório, levou à criação da função *perimeter\_ratio*, em que esta determina a relação existente entre as regiões delimitadas por estes bordos. Para tal recorre-se aos perímetros das duas regiões, *ROI* interna e *ROI* externa, sendo que esta última é a *ROI* total (região que capta contraste mais região que não capta contraste). A importância deste dado reside na apreciação da zona de tecido que capta contraste num exame pós-operatório, face à região de tecido necrótico ou zona constituída por líquido cefalorraquidiano (LCR).

Por último, as funções *new\_patient* e *close* apagam todas as variáveis usadas e fecham a interface gráfica da ferramenta criada, respectivamente.

# 3

## Resultados

Os doentes dos quais foram processadas as suas imagens de RM e obtidos os respectivos resultados neste trabalho foram escolhidos aleatoriamente, isto é, na ausência de um critério de selecção. Acerca do conjunto de indivíduos predominam doentes do género feminino (sete), face a três do género masculino. A idade média dos doentes é de 48,5 anos, sendo a faixa etária de 17 a 71 anos.

Dos dez doentes analisados foram usadas sequências de imagens de exame pré-operatório (sequência 3D de neuronavegação) e de exame pós-operatório (sequência 2D), sendo em ambos os casos as imagens ponderadas em T<sub>1</sub> e adquiridas após administração endovenosa (EV) de contraste.

Para cada indivíduo é gerado um conjunto de resultados, o qual inclui uma tabela com dados pessoais e métricos e ficheiros *PDF* com as respetivas imagens, volume total do tumor, volume total do tumor inserido no volume do crânio e volume da região que não capta contraste inserida no volume do crânio.

Neste capítulo são abordados os resultados de um só doente, sendo que os restantes resultados obtidos neste trabalho não são apresentados, por forma a não incrementar consideravelmente a quantidade de páginas deste documento.

### 3.1. Tabela de resultados

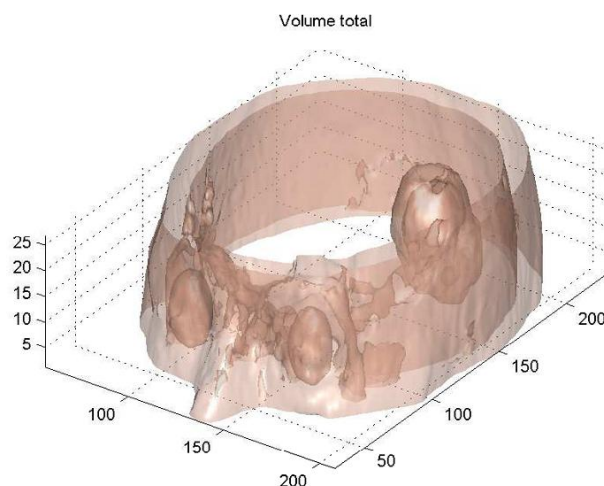
É na tabela de dados e resultados que é introduzida a informação do doente, o seu *ID* (do registo no sistema do Serviço de Neurorradiologia do hospital), o nome, data de nascimento, género e idade. Quanto à informação do exame, ou seja, a meta-informação das imagens do tipo *DICOM* (imagens de RM), é registado o nome da série de imagens, a espessura de cada *slice* e o respectivo espaçamento entre estes. Estes dois últimos dados são importantes para vários cálculos no decorrer do funcionamento do algoritmo e para o utilizador, na avaliação da progressão da doença com base no critério *RANO* [2]. Este critério exige a consideração da espessura de cada imagem bem como o espaçamento entre cada, nomeadamente no caso em que o espaçamento é superior a 5mm (comum no exame pós-operatório). Assim, ao utilizador é fornecida a informação de que precisa para completar a avaliação do estado da doença, segundo o critério em epígrafe.

**Tabela 3.1 - Dados e resultados do processamento de imagens de exame pré-operatório do doente 1.**

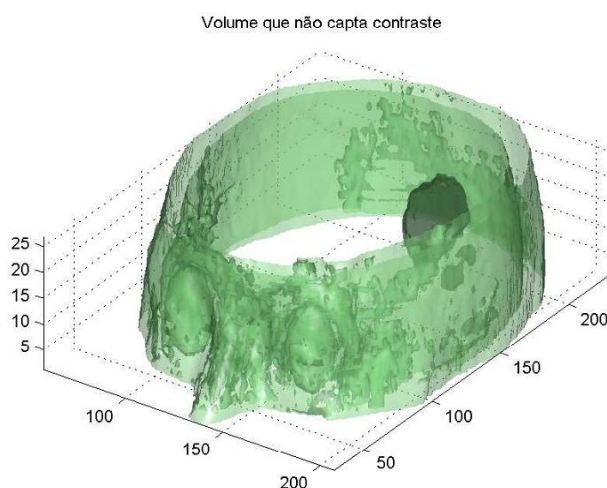
ID Paciente	-	Nº da imagem	-
Nome	-	Centro de Massa X (px.)	162
Data de nascimento	-	Centro de Massa Y (px.)	168
Género	-	Centro de Massa Z (mm)	115
Idade	-	-	-
Série de imagens	3D SPGR	Área de tumor cm <sup>2</sup>	-
Espessura da imagem mm	1,5	Volume de tumor cm <sup>3</sup> (total)	30,0
Espaçamento entre imagens mm	1,5	Volume de tumor cm <sup>3</sup> (captação de contraste)	16,3

### 3.2. Representações volumétricas

Uma vez que, a visualização do tumor total inserido no crânio é o primeiro ponto do menu de visualização tridimensional, é por norma este o tipo a ser seleccionado em primeiro lugar pelo utilizador. A Figura 3.1 ilustra o volume total do tumor e a sua localização no interior do crânio do doente.

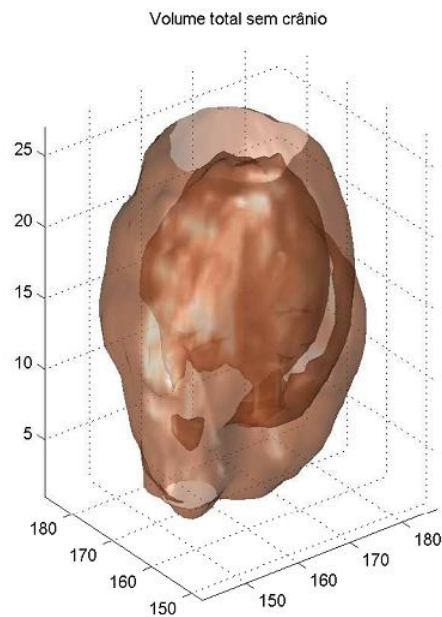


**Figura 3.1 - Representação do crânio com o volume total, no seu interior; construção obtida a partir de imagens de exame pré-operatório do doente 1.**



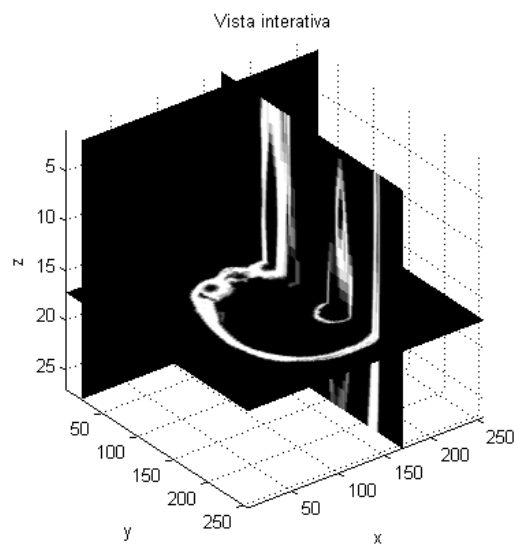
**Figura 3.2 - Representação do crânio com o volume de tecido que não capta contraste, no seu interior; construção obtida a partir de imagens de exame pré-operatório do doente 1.**

Quanto ao volume total do tumor, a sua representação tridimensional (Figura 3.3) é a que tem mais interesse para o utilizador, nomeadamente a superfície, o volume do tecido que capta, o volume de tecido que não capta contraste e a proporção volumétrica entre estes últimos.



**Figura 3.3 - Representação do volume total; construção obtida a partir de imagens de exame pré-operatório do doente 1.**

A representação interativa do tumor é ilustrada pela Figura 3.4. A vantagem desta é a possibilidade de observação ao longo do volume, pela manipulação de cada uma das vistas/planos.



**Figura 3.4 - Representação da vista interactiva; construção obtida a partir de imagens de exame pré-operatório do doente 1.**

### 3.3. Análise da variação de resultados

De modo a avaliar a variação obtida nos resultados métricos do volume foram realizados dez processamentos de imagens de exame pré-operatório do doente 1, em tempos diferentes, isto é, não foram efectuados de forma seguida.

Verifica-se que as imagens que apresentam zonas de tecido que capta contraste com ténue variação de intensidade de píxeis face às zonas circundantes (*i.e.* tecido são, tecido necrosado ou LCR) sofrem as maiores variações métricas registadas. Isto resulta da dificuldade de ajuste de contraste para definição da ROI ocorrida em algumas imagens da sequência analisada.

A Figura 3.5 ilustra a variação do resultado do volume total de tumor face ao valor médio obtido pelas dez medições efectuadas, das quais se determinou um desvio-padrão ( $\sigma$ ) igual a 0,95. Por sua vez, o coeficiente de variação é de 0,032, ou seja, os desvios das medições representam 3,2% do valor médio. Constatata-se que o resultado possui uma pequena variação entre medições, o que permite concluir que não existem diferenças significativas entre processamentos independentes (embora realizados pelo mesma pessoa).

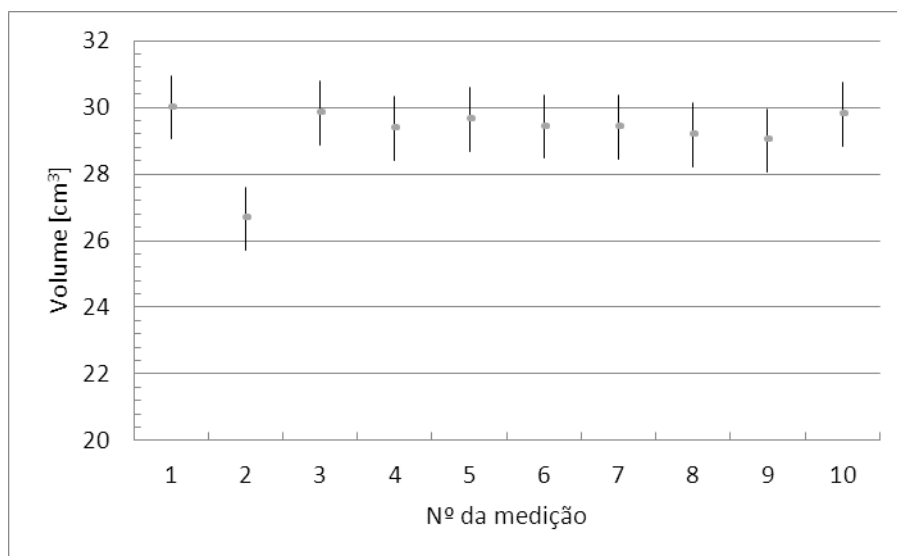


Figura 3.5 - Variação do volume total ao longo da realização de 10 medições.

Por sua vez, os resultados obtidos do volume de tecido que capta contraste apresentam uma variação menor,  $\sigma=0,45$  (Figura 3.6). O coeficiente de variação é de 0,028, isto é, os desvios das medições representam 2,9% do valor mé-

dio. Deste modo, a variação entre medições de volume de tecido que capta contraste ainda é menor, comparativamente à variação entre medições de volume total.

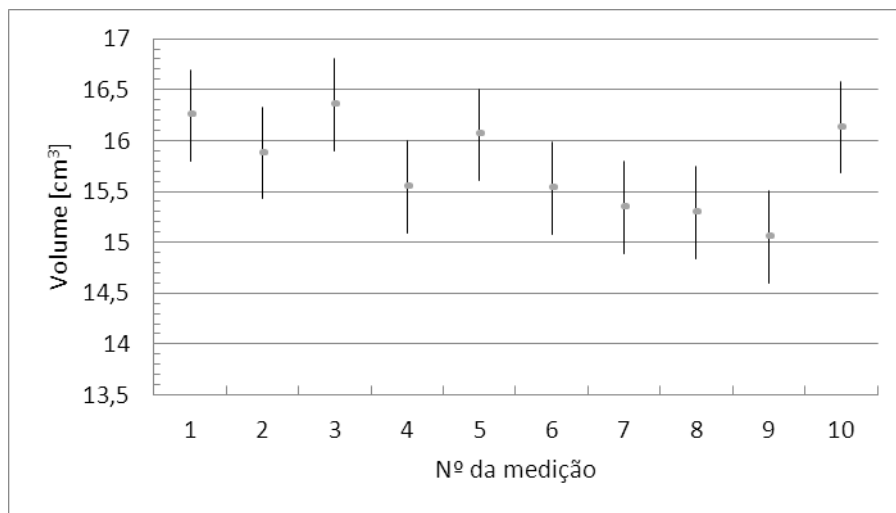


Figura 3.6 - Variação do volume de tecido que capta contraste, ao longo da realização de 10 medições.

### 3.4.Comparação de resultados

A seguinte tabela apresenta os resultados obtidos após a análise das imagens dos dois tipos de exame imagiológico de cada indivíduo, por forma a comparar os referidos dados de cada fase de avaliação clínica.

Tabela 3.2 - Resultados entre exames de cada doente.

Exame Doente nº	Pré-operatório			Pós-operatório				
	Volume [cm³]			Volume [cm³]			RANO	
	Total	Captação de con- traste	Relação de perímetros	Total	Captação de con- traste	Relação de perímetros	Comprimentos [mm]	
							Maior	Menor
1	29,3	15,7	1,2	13,3	11,6	N/a	14,8	8,7
2	7,7	4,4	1,2	3,1	3,0	N/a	24,8	7,0
3	11,5	7,0	1,0	12,9	11,8	N/a	35,3	13,0
4	10,5	2,7	1,0	54,3	6,2	1,02		
5	92,9	11,4	1,8	4,1	4,0	N/a	16,0	4,8
6	39,9	8,2	1,3	12,3	10,8	N/a	26,9	19,4
7	14,5	5,3	1,4	12,9	12,1		7,4	6,5
8	21,8	21,3	N/a	6,6	5,3	N/a	23,2	14,8
9	10,4	5,5	1,1	3,5	2,0		9,8	9,5
10	35,9	6,4	1,0	3,7	2,4	N/a	12,5	9,7



Uma vez que foi possível recolher os dados volumétricos obtidos pelo Serviço de Neurorradiologia na análise dos exames pré-operatórios dos doentes foi elaborada a tabela abaixo apresentada, para comparação de resultados.

**Tabela 3.3 - Dados de volume do tumor obtidos pela ferramenta desenvolvida e pela análise realizada no Serviço de Neurorradiologia.**

	<i>Volumetric Tool of GBM Analysis</i>	<b>Serviço de Neurorradiologia</b>	
<b>Doente nº</b>	<b>Volume total [cm<sup>3</sup>]</b>	<b>Descrição</b>	<b>Volume total [cm<sup>3</sup>]</b>
1	29,3	43X48X37	76,4
2	7,7	42X27X33	37,4
3	11,5	31X30X25	23,3
4	10,5	Sem informação	-
5	92,9	47X56X64	168,5
6	39,9	50X24X29	34,8
7	14,5	22X40X29	25,5
8	21,8	55X45X60	148,5
9	10,4	52X40X32	66,6
10	35,9	16x22x21	7,4





## Discussão de resultados

A dezena de doentes analisados é caracterizada sobretudo pela diversidade de casos, uns com regiões mais fáceis de segmentar e pouco irregulares, outros com regiões de difícil e demorada segmentação, onde o tumor é bastante infiltrativo e multiforme. Tal variedade serviu para avaliar as capacidades e limitações da ferramenta produzida.

A comparação entre o volume total e o volume de tecido que capta contraste é fundamental para perceber a relação (de área e de volume) entre estas regiões de tecidos constituintes do tumor. Uma das questões mais importantes desta análise é a comparação entre estes resultados e os que se obtêm pela inspeção visual das imagens por parte de especialistas, em confronto com a sintomatologia do doente. Mediante as imagens de RM tem-se uma ideia dos resultados esperados, tanto pelas áreas de tecido que capta contraste como pelas áreas quísticas. Dos exames pré-operatórios observam-se casos nos quais se constata que o volume de tecido (parênquima) que capta contraste é muito menor quando comparado com volume total. Tal indica que o tumor é constituído em grande parte por tecido quístico, rodeado (em menor porção) por parênquima (células que apresentam quebra da barreira hemato-encefálica).

O mesmo raciocínio feito para avaliar a relação entre os tecidos é válido para a relação entre o perímetro externo e interno, quanto maior a razão entre eles, maior a diferença entre as duas regiões. Trata-se portanto de um dado complementar à análise da massa tumoral.

Relativamente aos dois tipos de volume em estudo para os exames pós-operatórios a sua razão é praticamente 1, para todos os doentes. Este resultado vai ao encontro do esperado, pois a região do tumor é composta sobretudo por tecido que capta contraste, podendo existir imagens que apresentam regiões internas, ainda assim de pequena dimensão. Como após a cirurgia o líquido cefalorraquidiano ocupa a cavidade cirúrgica, estas regiões internas podem frequentemente representar este líquido (de hiposinal na imagem).

Seguindo o critério de resposta RANO, no qual são medidos os dois maiores e perpendiculares comprimentos da região de captação de contraste (região parenquimatosa), identificam-se 5 doentes que claramente (o doente 10 tem o segundo comprimento próximo de 10 mm) não aparentam a progressão da doença. Isto porque, a classificação de progressão da doença exige que ambos os comprimentos sejam maiores ou iguais a 10 mm. Da Tabela 3.2 rapidamente se reconhecem os comprimentos que não satisfazem esta exigência.

Principalmente em exames pós-operatórios, existem casos em que as regiões de interesse de cada imagem são compostas totalmente por tecido que capta contraste. Nestas situações, obviamente, que não é possível determinar a relação entre perímetro externo e perímetro interno.

Ao Serviço de Neurorradiologia foram pedidos os dados volumétricos que constam nos relatórios dos exames de cada doente, de modo a efectuar a comparação entre os resultados obtidos com a ferramenta e os resultados desse serviço médico (Tabela 3.3). Destaca-se que os resultados fornecidos dizem respeito à análise de imagens de exames pré-operatórios. Normalmente nos exames pós-operatórios é difícil o cálculo do volume devido à forma irregular das regiões que captam contraste.

O procedimento realizado por este consiste na utilização de imagens dos planos axial, sagital e coronal, da sequência 3D (exame pré-operatório). De todas elas são identificadas as que aparentam ter as regiões do tumor com eixos de maior comprimento. Posto isto, o volume do tumor é obtido pela multiplicação dos três comprimentos. Tal resultado é sobrevalorizado, uma vez que é usada a área do rectângulo formado pelos dois maiores eixos, para ser multiplicada pelo terceiro comprimento (em altura). Como estamos perante um tumor multiforme, na maioria das vezes a área de massa tumoral em cada imagem não

corresponde a uma área rectangular. Por outro lado, podem ser consideradas imagens com informação como tendo uma área maior que a representada. Isto é, as imagens axiais iniciais e finais contêm regiões de interesse com áreas menores que as das restantes imagens do tumor, no entanto se o comprimento (altura) retirado da imagem sagital abranger estas imagens, ocorre mais uma vez a sobrevalorização do volume. Ainda assim, como houve a possibilidade de cruzar os respectivos resultados é efectuada a comparação entre os mesmos, para cada doente.

De seguida abordam-se diferenciadamente os resultados obtidos de todos os doentes, estabelecendo uma comparação entre esses dados e os referentes à avaliação do Serviço de Neurorradiologia.

#### **4.1.Doente nº 1**

Dos dez doentes, devido à geometria e qualidade da imagem do exame pré-operatório do doente nº 1 este foi o processado com maior precisão e em menor tempo. Em cada imagem axial é possível evidenciar e segmentar correctamente a região de tecido que capta contraste, do restante tecido do córtex cerebral. Por sua vez, o exame pós-operatório não carece de nenhuma observação específica, pois a região é também segmentada sem grandes dificuldades. Quanto ao volume registado no relatório médico do doente, este difere bastante do volume obtido com a ferramenta deste trabalho (Tabela 3.3). Grande parte das imagens axiais apresentam grandes áreas de tumor, face às imagens iniciais, que apesar da ferramenta definir bem as regiões do tumor, estas são possuem uma menor área.

#### **4.2.Doentes nºs 2 e 3**

Os doentes nº 2 e nº 3 apresentam imagens (pré e pós-operatórias) com características muito idênticas, a respeito de contraste e segmentação das regiões de interesse. Nos dois exames pré-operatórios o edema causado pela neoplasia das células (circundante do tumor), como apresenta hiposinal ajuda no contraste e posterior segmentação do tecido tumoral (de hipersinal). Quanto aos exames pós-operatórios, cada imagem é constituída por uma *ROI* de hipersinal, o que não representa dificuldade no seu processamento. Pela avaliação das imagens de RM pós-operatórias do doente 2 percebe-se que provavelmente não se

trata de um caso de progressão da doença. Por outro lado, há imagens do doente nº 3 que elucidam acerca da progressão, pelo que é necessário recorrer aos dois maiores comprimentos para esclarecimento de dúvidas. Após o que se verifica tratar-se de um doente com progressão da doença.

Relativamente à comparação entre resultados obtidos, destaca-se o facto de que o doente nº 2 possui imagens nas quais existe uma região de tecido que não capta contraste e uma região composta pelos dois tipos de tecido (o que capta e o que não capta contraste) e de reduzido contraste. Por esta razão, estima-se que o volume alcançado pelo serviço tenha em conta o comprimento de todas essas regiões das imagens, que devido ao fraco contraste possam não ter sido inteiramente definidas no processamento digital. Assim, o volume obtido pela ferramenta é menor que o volume determinado pelo serviço (Tabela 3.3).

Acerca do doente nº 3, uma vez que a geometria do tumor é aproximadamente circular (em sensivelmente metade das imagens), não existe uma grande porção da área definida (serviço hospitalar) pelos dois maiores eixos que seja contabilizada e não pertença ao tumor. Desse modo, os dois volumes obtidos pelos diferentes intervenientes são mais aproximados que nos restantes doentes (Tabela 3.3).

#### **4.3.Doente nº 4**

O doente nº 4 apresenta um tumor logo nas primeiras imagens axiais do seu exame pré-operatório. Como este tumor apresenta regiões de fraca captação de contraste, na maioria das imagens, estas zonas podem ser confundidas com a parte da espinal medula, tornando-se difícil a sua delimitação. Devido a este facto, os resultados obtidos não serão tão precisos quanto o desejado, circunstância a ter em consideração para a avaliação deste tumor, para além da análise requerer mais tempo de processamento. Relativamente às imagens pós-operatórias observa-se que a cavidade cirúrgica é ocupada por líquido cefalorraquidiano, com diminuta região de captação de contraste, pelo que o volume obtido não representará tecido quístico mas sim líquido. Para este doente não foi relatado o volume do tumor, razão pela qual não é possível fazer nenhuma observação de comparação (Tabela 3.3).

#### **4.4.Doente nº 5**

O doente nº 5 possui um tumor composto por tecido com fraca captação de contraste e de pequenas dimensões, sendo que o seu interior é tecido quístico e que o parênquima envolvente apresenta um hiposinal. Estas características representam uma dificuldade no ajuste de contraste para a segmentação da ROI de cada imagem. Esta situação requer um processamento mais exigente, mais pormenorizado, por parte do utilizador, pelo que é mais demorado. A nível das imagens de exame pós-operatórias o processamento do volume decorreu de forma normal. Ao longo do mesmo teve-se a noção que pelo menos um dos comprimentos não perfazia os 10 mm, logo não seria uma situação de progressão da doença (Tabela 3.2). Este facto vai ao encontro da medição segundo o critério de resposta *RANO*.

Quanto à comparação de resultados volumétricos, o caso deste doente é idêntico ao caso do doente nº 3, pela geometria do tumor. Contudo, tratando-se de um tumor de maiores dimensões verifica-se uma proporcional sobrevalorização das áreas das imagens (iniciais e finais) com pequenas regiões de tumor. Tal resulta numa maior diferença entre volumes obtidos (Tabela 3.3).

#### **4.5.Doente nº 6**

A nível da dificuldade de segmentação da ROI de cada imagem pré-operatória, o doente nº 6 é idêntico ao doente nº 5, nomeadamente no contraste entre o parênquima envolvente e o tecido que capta contraste. A diferença é sobretudo no interior do tumor, que neste caso é constituído por tecido que capta um pouco mais de contraste, isto é, com sinal de maior intensidade que o tecido da região interior do doente nº5. Pela observação das regiões de captação de contraste nas imagens pós-operatórias estimou-se a possibilidade de ambos os eixos possuírem um comprimento superior a 10 mm, o que se confirmou pela medição dos mesmos (Tabela 3.2).

O caso de estudo do doente nº 6 é caracterizado pela menor diferença registada, entre os volumes obtidos (Tabela 3.3). Devido à dificuldade de segmentação anteriormente reportada, a aproximação entre estes resultados pode ser fruto da sobrevalorização métrica e/ou da consideração de píxeis pertencentes ao tumor.

#### **4.6.Doente nº 7**

A sequência 3D de neuronavegação pertencente ao doente nº 7 mostra um tumor em que a sua zona limítrofe capta contraste, mas de forma pouco diferenciada do restante parênquima envolvente. Torna-se então necessária, em algumas imagens, uma definição mais cuidada da *ROI*, por parte do utilizador. A nível de contraste entre os diferentes tecidos, o tumor deste doente é semelhante ao tumor do doente nº 3.

Acerca da comparação de resultados, estes diferem significativamente. As primeiras imagens apresentam um tumor sensivelmente circular, sendo que nas restantes (de *ROI* com maior área) o mesmo tem uma forma mais alongada. Como a determinação do volume, pelo serviço clínico, incide sobre as imagens com comprimentos maiores (neste caso aquelas nas quais o tumor tem uma forma alongada), é de esperar que o mesmo supere o volume calculado pela ferramenta (Tabela 3.3).

#### **4.7.Doente nº 8**

As imagens pré-operatórias do doente nº 8 mostram um tumor com regiões destacadas, de tecido que capta contraste. Ao longo das imagens verifica-se a ramificação/infiltração do tumor nos tecidos envolventes, assim como a ausência de tecido quístico e predominância de tecido que capta contraste. Conforme esperado, tal reflecte-se na diminuta diferença entre o volume total e o volume de captação de contraste. É pela ausência de regiões de tecido quístico que não é aplicável o cálculo da relação entre perímetros. Pelas imagens de RM pós-operatórias estima-se que existirão dois eixos de comprimentos maiores que 10 mm. A medição feita comprova essa estimativa, concluindo-se que existe progressão da doença.

Existem imagens nas quais a *ROI* apresenta zonas de píxeis de baixa intensidade, as quais não são totalmente segmentadas (devido à dificuldade associada), mas que poderão ter sido contabilizadas no cálculo efectuado pelo serviço. Trata-se do caso de estudo com a maior discrepância entre resultados volumétricos (Tabela 3.3).



#### 4.8. Doentes nºs 9 e 10

Na maioria das imagens dos exames pré-operatórios, os doentes nºs 9 e 10 apresentam regiões do tumor muito ramificadas e com hiposinal, com reduzida área de captação de contraste nos bordos do tumor (a intensidade dos píxeis do tumor é semelhante à dos píxeis da substância cinzenta). Por conseguinte, o ajuste de contraste que o utilizador possa efectuar não melhora significativamente a imagem, o que dificulta a definição da *ROI*. Posto isto, o utilizador demora mais tempo a definir a região em cada imagem da sequência, estando também associado a um menor rigor na medição. As imagens pós-operatórias do doente nº 10 foram processadas de forma normal, no entanto as imagens do doente nº 9 apresentam pequenas regiões de captação de contraste.

Pela dificuldade identificada no parágrafo antecedente certamente existiram zonas de píxeis que não foi possível segmentar e contabilizar através da ferramenta, mas que no entanto foram consideradas para a determinação do volume pelo serviço. Quanto ao doente nº 10, pela ferramenta considerou-se também a região de edema, provocado pelo tumor. Pela descrição da medida (dos três eixos) entende-se que tenha sido usada, somente, a região de tecido que captou contraste, para determinação dos dois maiores eixos. Assim, o resultado obtido pela ferramenta é bastante superior ao obtido pelo serviço hospitalar.

Relativamente à vista interactiva criada pela função *Sliding Viewer* [16], verificou-se que, apesar de permitir a manipulação de cada um dos três planos ortogonais por forma a observar o volume do tumor dentro do crânio, a mesma acaba por não fornecer uma visualização muito prática da massa em estudo. Tal deve-se ao facto de que a imagem bidimensional a ser guardada somente representará uma porção de toda a informação volumétrica, a qual varia mediante os ajustes dos planos no momento de guardar a imagem.



# 5

## Conclusões

A maior dificuldade sentida no decorrer deste trabalho consistiu no estabelecimento de critérios objectivos para a segmentação das regiões constituintes do tumor estudado (GBM). Tal deriva essencialmente das características específicas das imagens usadas. A quebra da barreira hemato-encefálica é talvez o principal problema, uma vez que origina o rompimento dos contornos da região que capta contraste. Outra situação igualmente complicada e presente nos casos estudados surge quando as células que sofrem neoplasia não captam contraste suficiente, tornando a *ROI* com intensidade próxima da dos píxeis do parênquima cerebral.

Após a cirurgia de remoção do tumor maligno e em resposta à terapia concomitantemente aplicada (quimioterapia e radioterapia) há uma tendência para o aparecimento de zonas de hipersinal em redor da cavidade cirúrgica. Estas podem resultar da pseudo-progressão e/ou de inflamação (mais comum no pós-operatório precoce que no tardio). Nesta situação verifica-se uma zona de hipersinal, moldada pela forma muito irregular do tecido em si. Refere-se muito irregular porque a região (cavidade cirúrgica) é constituída por um misto de LCR (ocupa o interior desta após a cirurgia) e/ou edema e células tumorais (com ou sem quebra da barreira hemato-encefálica).

Do ponto de vista da precisão, a resolução ( $x,y$ ) das imagens de exame pré-operatório (256x256 píxeis) face à resolução das imagens de exame pós-operatório (512x512 píxeis) apresenta uma nítida desvantagem, resultando numa delimitação menos precisa de cada *ROI*. Porém, apresentam uma maior resolução segundo  $z$ , uma vez que tanto a espessura dos planos, como a distância entre eles é muito menor (1.5 mm para ambas as dimensões nos exames pré-operatórios e 5 e 6-7 mm, respectivamente, nos exames pós-operatórios).

Tomando em consideração o número elevado de doentes com tumor cerebral do SNC de grau IV (GBM) que são seguidos anualmente no serviço hospitalar, crê-se que a ferramenta desenvolvida neste trabalho proporcionará informação útil quer no estabelecimento do diagnóstico da doença, quer na avaliação da resposta à terapêutica instituída.

### **5.1. Perspectivas futuras**

Estima-se que a ferramenta venha a ser usada como meio complementar de análise, nos casos de estudo do Serviço de Neurorradiologia do Hospital Garcia de Orta, EPE. Após a sua utilização prevê-se que a mesma seja melhorada num curto período de tempo, por forma a adaptar-se às exigências que possam surgir.

Quanto aos dados métricos, para estes poderá ser estabelecido um procedimento de medição no serviço hospitalar em causa, com o objectivo de tornar os seus resultados mais rigorosos. Mediante a forma do tumor poderão ser tidas em consideração mais ou menos imagens, dividindo o tumor em dois ou três subvolumes, para obtenção do volume total. Por exemplo, estes subvolumes corresponderiam às imagens iniciais, imagens intermédias (em maior número) e imagens finais.

Quanto ao tecido removido do doente, o actual procedimento inclui a introdução do tecido retirado na cirurgia num copo, no qual é pesado e adicionada uma solução de formol e posteriormente enviado para o Serviço Laboratório de Anatomia Patológica. Já em laboratório, ao tecido é adicionada uma solução de xilol ou isopropanol, que funciona como fixador químico entre o formol o tecido biológico e a parafina (esta não se agrega ao tecido imerso numa solução

de álcool). Como não se sabe o volume do tumor, a solução de xilol ou isopropanol é adicionada por defeito, isto é, numa relação de 10:1 a 20:1. Em laboratório, o volume apenas é estimado visualmente, pela aglomeração dos vários fragmentos biológicos (quando estes são sólidos o suficiente para tal manipulação). Estando o tecido solidificado em parafina é introduzido num micrótomo para ser fatiado e observado histologicamente ao microscópio.

Posto este procedimento, constata-se que há a possibilidade de determinar, ainda na sala de cirurgia do Serviço Bloco Operatório, o volume de tecido removido.

Caso se venha a implementar este procedimento será possível efectuar três comparações de resultados: o volume obtido pela ferramenta, o volume obtido na avaliação do Serviço de Neurorradiologia e o volume medido no decorrer da cirurgia de remoção. Assim, estas acções permitirão validar os dados resultantes do processamento das imagens com a ferramenta desenvolvida.

Julga-se que seja possível associar imagens obtidas pela técnica avançada de tractografia às imagens obtidas neste trabalho, mais propriamente na representação originada pela função *Sliding Viewer*. Tal permitiria observar as fibras de substância branca que atravessariam o tumor, tanto na região que capta contraste como na região que não capta contraste. A acontecer, a representação criada neste trabalho terá um valor acrescido.

Acerca da função *RANO*, a melhoria a implementar estará relacionada com a forma automática de identificar os dois maiores e perpendiculares eixos, evitando a seleção manual dos mesmos pelo utilizador. Tal tornará esta medição mais precisa e objectiva.





## Bibliografia

1. Kanaly, Charles W.; Ding, Dale; Mehta, Ankit I.; Waller, Anthony F.; Crocker, Ian; Desjardins, Annick & [et al.] – *A Novel Method for Volumetric MRI Response Assessment of Enhancing Brain Tumors*. PLoS ONE. Chicago: Maciej Lesniak. 6 (Janeiro, 2011) 1-8.
2. ICON. (n.d.) *The RANO Criteria*. Consultado em <https://www.iconplc.com/services/imaging/central-imaging-core-lab-/regulatory-expertise/IMI-RANO-Criteria-Booklet-Nov-2011.pdf>
3. Orringer, Daniel; Lau, Darryl; Khatri, Sameer; Zamora-Berridi, Grettel J.; Zhang, Kathy; Wu, Chris & [et al.] – *Extent of resection in patients with glioblastoma: limiting factors, perception of resectability, and effect on survival*. Journal of Neurosurgery. Michigan. 117 (Novembro, 2012) 851-859.
4. Tatter, Stephen B. (n.d.) – *The new WHO Classification of Tumors affecting the Central Nervous System*. Consultado em <http://neurosurgery.mgh.harvard.edu/newwhobt.htm>
5. Therasse, Patrick – *Measuring the clinical response. What does it mean?* European Journal of Cancer. Bruxelas. 38 (30, Maio, 2002) 1817-1823.
6. Lucas, Joshua & Zada, Gabriel – *Radiology: Criteria for Determining Response to Treatment and Recurrence of High-Grade Gliomas*. Neurosur-

- gery Clinics of North America. Los Angeles: Elsevier. 23 (2012) 269-276.
7. Lutz, K.; Radbruch, A.; Wiestler, B.; Bäumer, P.; Wick, W. & Bendszus, M. – *Neuroradiological Response Criteria for High-grade Gliomas*. Clin Neuroradiol. Heidelberg: Springer-Verlag. 21 (2011) 199-205.
  8. Chinot, Olivier L.; Macdonald, David R.; Abrey, Lauren E.; Zahlmann, Gudrun; Kerloëguen, Yannick & Cloughesy, Timothy F. – *Response Assessment Criteria for Glioblastoma: Practical Adaptation and Implementation in Clinical Trials of antiangiogenic Therapy*. Curr Neurol Neurosci Rep: Springer. 13-347 (26, Março, 2013).
  9. Stupp, R.; Tonn, J.-C.; Brada, M. & Pentheroudakis, G. – *High-grade malignant glioma: ESMO CLinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology. Oxford University Press. 21 (2010) 190-193.
  10. Mehta, Ankit I.; Kanaly, Charles W.; Friedman, Allan H.; Bigner, Darrell D. & Sampson, John H. – *Monitoring Radiographic Brain Tumor Progression*. Toxins. Durham. 3 (2011) 191-200.
  11. Brandes, Alba A.; Tosoni, Alicia; Spagnoli, Federica; Frezza, Giampiero; Leonardi, Marco; Calbucci, Fabio & Franceschi, Enrico. – *Disease progression or pseudoprogression after concomitante radiochemotherapy treatment: Pitfalls in neurooncology*. Neuro-Oncology. 10 (2008) 361-367.
  12. Wen, Patrick Y.; Macdonald, David R.; Reardon, David A.; Cloughesy, Timothy F.; Sorensen, A. Gregory; Galanis, Evanthia & [et al.] – *Updated Response Assessment Criteria for High-Grade Gliomas: Response Assessment in Neuro-Oncology Working Group*. Journal of Clinical Oncology. 28:11 (2010) 1963-1972.
  13. Graça, Joana; Palma, Teresa; Pereira, Pedro; Medina, Patrícia; Ribeiro, Constança; Evangelista, Pedro – *Avaliação dos gliomas cerebrais por técnicas avançadas de ressonância magnética*. Acta Médica Portuguesa. 16 (2003) 117-123.



14. Gonçalves, D. – *Estado de Arte: Aplicação de técnicas de volumetria na avaliação da progressão de tumores cerebrais usando imagens de ressonância magnética*. (Março, 2014).
15. The MathWorks, Inc – *Matlab® Central: Documentation Center*. Atual. 2014. [Consult. Fev.-Set. 2014]. Disponível na WWW: <URL: <http://www.mathworks.com/help/matlab/index.html>>.
16. The MathWorks, Inc – *Matlab® Central: File Exchange, 3D CT/MRI images interactive sliding viewer*. Atual. 2014. [Consult. Fev.-Set. 2014]. Disponível na WWW: <URL: <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/29134-3d-ct-mri-images-interactive-sliding-viewer>>.
17. The MathWorks, Inc – *Matlab® Central: File Exchange, Region Growing*. Atual. 2014. [Consult. Fev.-Set. 2014]. Disponível na WWW: <URL: <http://www.mathworks.com/matlabcentral/fileexchange/19084-region-growing>>.

## 1. Outra bibliografia consultada

1. Rueda, Andrea; A. González, Fabio; Romero, Eduardo – *Extracting Salient Brain Patterns for Imaging-Based Classification of Neurodegenerative Diseases*. IEEE Transactions on Medical Imaging. Vol. 33 nº 6 (Junho, 2014) 1262-1274.
2. Szirmay-Kalos, László; Magdics, Milán; Tóth, Balázs – *Multiple Importance Sampling for PET*. IEEE Transactions on Medical Imaging. Vol. 33, nº 4 (Abril, 2014) 970-978.
3. Lo, Chung-Ming; Chen, Rong-Tai; Chang, Yeun-Chung; Yang, Ya-Wen; Hung, Ming-Jen; Huang, Chiun-Sheng; Chang, Ruey-Feng – *Multi-Dimensional Tumor Detection in Automated Whole Breast Ultrasound Using Topographic Watershed*. IEEE Transactions on Medical Imaging. Vol. 33, nº 7 (Julho, 2014) 1503-1511.
4. Litjens, Geert; Debats, Oscar; Barentsz, Jelle; Karssemeijer, Nico; Huisman, Henkjan – *Computer-Aided Detection of Prostate Cancer in MRI*. IEEE Transactions on Medical Imaging. Vol. 33, nº 5 (Maio, 2014) 1083-1092.
5. Chun-An, Chou; Kampa, Kittipat; Mehta, Sonya H.; Tungaraza, Rosalia F.; Chaovalitwongse, W. Art; Grabowski, T.J. – *Voxel Selection Framework in Multi-Voxel Pattern Analysis of fMRI Data for Prediction of Neural Response to Visual Stimuli*. IEEE Transactions on Medical Imaging. Vol. 33, nº 4 (Abril, 2014) 925-934.
6. Buehler, Andreas; Deán-Ben, X. Luís; Razansky, Daniel; Ntziachristos, Vasilis – *Volumetric Optoacoustic Imaging With Multi-Bandwidth Deconvolution*. IEEE Transactions on Medical Imaging. Vol. 33, nº 4 (Abril, 2014) 814-821.
7. Kwon, Dongjin; Niethammer, Marc; Akbari, Hamed; Bilello, Michel; Davatzikos, Christos; Pohl, Kilian, M. – *PORTR: Pre-Operative and Post-Recurrence Brain Tumor Registration*. IEEE Transactions on Medical Imaging. Vol. 33, nº 3 (Março, 2014) 651-667.

8. Zolgharni, Massoud; Dhutia, Niti, M.; Cole, Graham, D.; Bahmanyar, M., Reza; Jones, Siana; Sohaib, S. M. Afzal; Tai, Sarah, B.; Willson, Keith; Finegold, Judith A.; Francis, Darrel, P. – *Automated Aortic Doppler Flow Tracing for Reproducible Research and Clinical Measurements*. IEEE Transactions Medical Imaging. Vol. 33, nº 5 (Maio, 2014) 1071-1082.
9. Pereira, Alexandre; Poupa, Carlos – *Como escrever uma tese: monografia ou livro científico usando o Word*. 5ª ed. Lisboa : Edições Sílabo, 2012. ISBN 978-972-618-691-5.

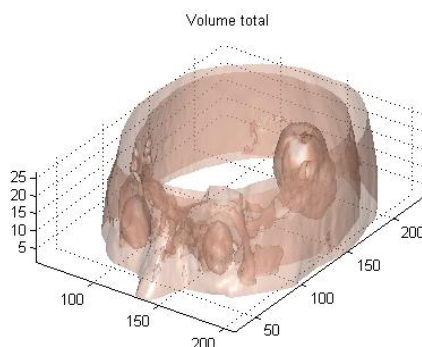


## **Anexos**

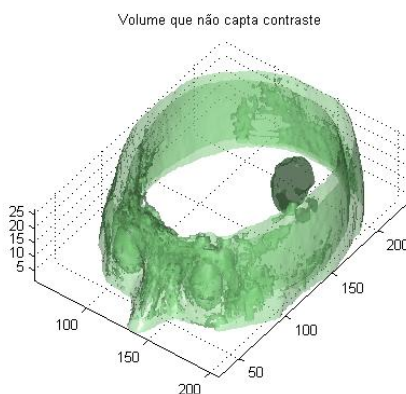
Para cada um dos dez doentes com imagens de RM processadas neste trabalho foi gerado o mesmo conjunto de resultados, que o aqui apresentado para o doente nº 1.

## **Anexo 1 – Doente 1: resultados de exame pré-operatório**

Representação do crânio do doente com o volume total de tecido, no seu interior. Foi elaborada com as imagens do exame pré-operatório.



Representação do crânio do doente com o volume de tecido que não capta contraste, no seu interior. Foi efectuada com as imagens do exame pré-operatório.



Representação do volume total de tumor, composto pelo volume de tecido que capta contraste e o volume (interno) de tecido que não capta contraste. A reconstrução foi feita com as imagens do exame pré-operatório.

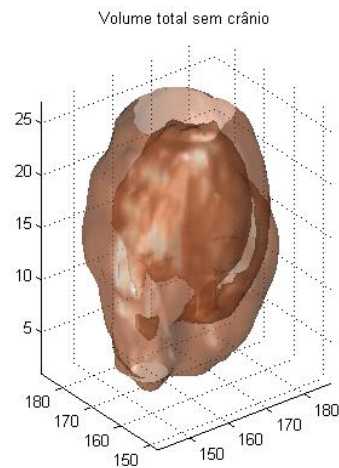


Ilustração da vista interactiva obtida através da função *slidingviewer* [16].  
A reconstrução resulta do processamento de imagens do exame pré-operatório.

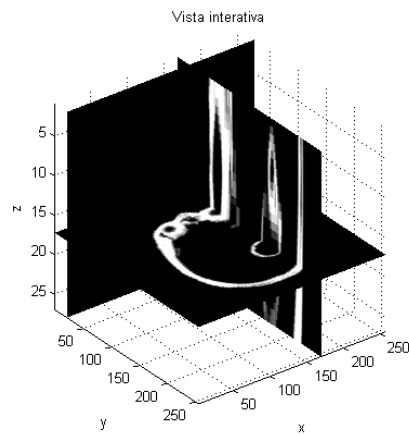


Ilustração da localização do centro de massa do tumor, numa imagem do exame pré-operatório com a *ROI*.





Tabela(s) de resultados obtidos após o processamento do conjunto das imagens pré-operatórias do doente.

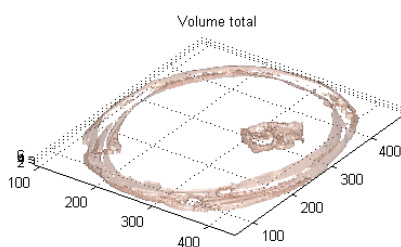
ID Paciente	PatientID 0	Nº da imagem	57	58	59	60	61	62	
Nome	-	Centro de Massa X (px.)	162	160	159	162	163	163	163
Data de nascimento	19420625	Centro de Massa Y (px.)	168	173	174	171	170	170	170
Género	F	Centro de Massa Z (mm)	115	99	100	101	102	103	105
Idade	071Y	-	-	-	-	-	-	-	-
Série de imagens	3D SPGR	Área de tumor cm²	-	0,16	0,48	2,13	2,99	4,33	4,95
Espessura da imagem mm	1,5	Volume de tumor cm³ (total)	29,2	0,02	0,07	0,32	0,45	0,65	0,74
Espaçamento entre imagens mm	1,5	Volume de tumor cm³ (captação de contraste)	15,7	0,02	0,07	0,32	0,45	0,58	0,56

Nº da imagem	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73
Centro de Massa X (px.)	163	164	165	165	164	165	163	163	162	162	161
Centro de Massa Y (px.)	169	170	170	169	168	168	168	168	168	167	167
Centro de Massa Z (mm)	106	108	109	110	111	113	114	115	117	118	119
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Área de tumor cm <sup>2</sup>	5,23	6,09	6,82	7,08	9,36	8,59	11,01	12,29	12,53	12,26	11,32
Volume de tumor cm <sup>3</sup> (total)	0,79	0,91	1,02	1,06	1,40	1,29	1,65	1,84	1,88	1,84	1,70
Volume de tumor cm <sup>3</sup> (captação de contraste)	0,52	0,66	0,92	1,02	1,18	1,02	0,75	0,92	0,82	0,69	0,49

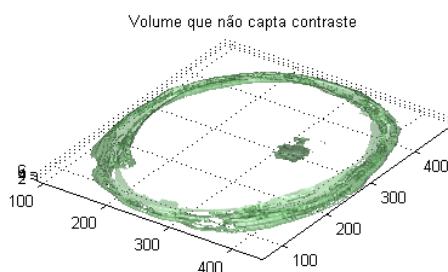
Nº da imagem	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83
Centro de Massa X (px.)	161	161	162	161	162	162	162	162	161	161
Centro de Massa Y (px.)	166	166	166	165	165	165	165	165	165	164
Centro de Massa Z (mm)	120	122	123	124	125	127	128	130	131	132
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Área de tumor cm <sup>2</sup>	11,17	10,68	10,36	9,86	8,6	7,92	7,24	5,79	3,94	1,75
Volume de tumor cm <sup>3</sup> (total)	1,68	1,60	1,55	1,48	1,29	1,19	1,09	0,87	0,59	0,26
Volume de tumor cm <sup>3</sup> (captação de contraste)	0,49	0,44	0,48	0,49	0,42	0,46	0,59	0,57	0,49	0,26

## Anexo 2 – Doente 1: resultados de exame pós-operatório

Representação do crânio do doente com o volume total de tecido, no seu interior. Foi elaborada com as imagens do exame pós-operatório.



Representação do crânio do doente com o volume de tecido que não capta contraste, no seu interior. Foi efectuada com as imagens do exame pós-operatório.



Representação do volume total de tumor, composto pelo volume de tecido que capta contraste e o volume (interno) de tecido que não capta contraste. A reconstrução foi feita com as imagens do exame pós-operatório.

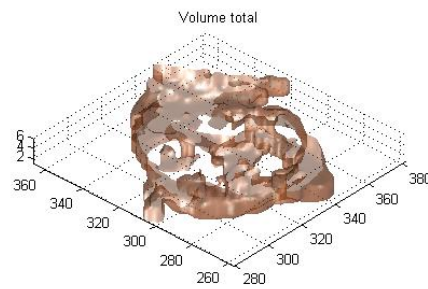


Ilustração da vista interactiva obtida através da função *slidingviewer* [16].  
A reconstrução resulta do processamento de imagens do exame pré-operatório.

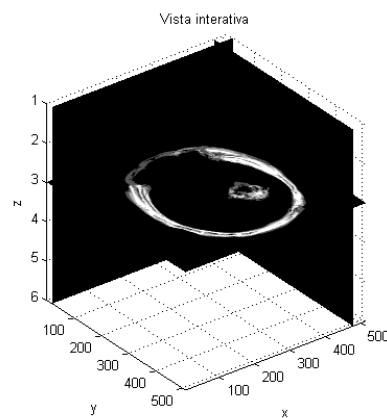


Ilustração da localização do centro de massa do tumor, numa imagem do exame pré-operatório com a *ROI*.

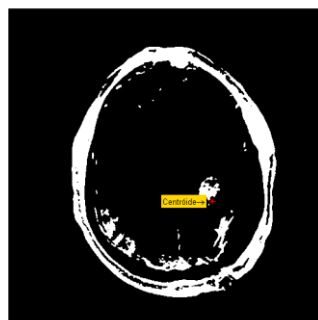


Ilustração dos dois maiores e perpendiculares eixos da *ROI* e seus comprimentos, mediante o critério de resposta *RANO*.

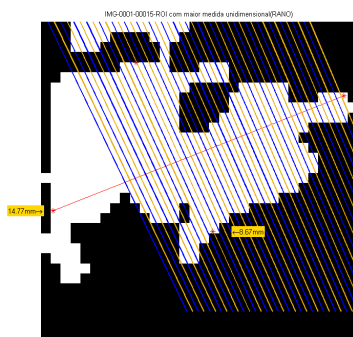


Tabela de resultados obtidos após o processamento do conjunto das imagens pós-operatórias do doente.

ID Paciente	13533016	Nº da imagem	10	11	12	13	14	15	
Nome	-	Centro de Massa X (px.)	330	331	329	332	333	330	324
Data de nascimento	19420625	Centro de Massa Y (px.)	313	321	316	321	315	309	295
Género	F	Centro de Massa Z (mm)	225	202	210	223	231	239	243
Idade	071Y	-	-	-	-	-	-	-	-
Série de imagens	Axial T <sub>1</sub> FS GAD	Área de tumor cm²	-	1,75	4,1	5,02	5,21	8,47	2,05
Espessura da imagem mm	5	Volume de tumor cm³ (total)	13,3	0,875	2,05	2,51	2,605	4,235	1,025
Espaçamento entre imagens mm	7	Volume de tumor cm³ (captação de contraste)	11,575	0,855	1,965	2,465	2,575	2,695	1,02

## Anexo 3 – Plano de trabalhos

Plano de Trabalhos																									
ID	Nome da Tarefa	Duração	Início	Conclusão	Dez '13				Jan '14				Fev '14				Mar '14				Abr '14				
					25	02	09	16	23	30	06	13	20	27	03	10	17	24	03	10	17	24	31	07	14
1	Obtenção de autorização do C.A. do HGO para realização do trabalho no Serviço de Neurorradiologia	18 dias	Seg 02-12-13	Qua 25-12-13																					
2	Escrita de Estado de Arte	67 dias	Seg 02-12-13	Ter 04-03-14																					
3	Desenvolvimento de trabalho: código, ferramenta digital, testes com exames médicos	96 dias	Seg 24-02-14	Seg 07-07-14																					
4	Escrita de dissertação	24 dias	Ter 08-07-14	Sex 08-08-14																					
5	Elaboração de apresentação da dissertação	20 dias	Seg 11-08-14	Sex 05-09-14																					

Plano de Trabalhos																										
ID	Nome da Tarefa	Duração	Início	Conclusão	Mai '14				Jun '14				Jul '14				Ago '14				Set '14					
					21	28	05	12	19	26	02	09	16	23	30	07	14	21	28	04	11	18	25	01	08	
1	Obtenção de autorização do C.A. do HGO para realização do trabalho no Serviço de Neurorradiologia	18 dias	Seg 02-12-13	Qua 25-12-13																						
2	Escrita de Estado de Arte	67 dias	Seg 02-12-13	Ter 04-03-14																						
3	Desenvolvimento de trabalho: código, ferramenta digital, testes com exames médicos	96 dias	Seg 24-02-14	Seg 07-07-14																						
4	Escrita de dissertação	24 dias	Ter 08-07-14	Sex 08-08-14																						
5	Elaboração de apresentação da dissertação	20 dias	Seg 11-08-14	Sex 05-09-14																						

Página 2

## **Anexo 4 – Requerimento para a Comissão de Ética - HGO, EPE**

### **ESTUDO DE INVESTIGAÇÃO**

**“Aplicação de técnicas de volumetria na avaliação da progressão de tumores cerebrais usando imagens de ressonância magnética”**

Exma. Sra. Presidente da Comissão de Ética do HGO

Eu, Duarte Manuel Henriques Gonçalves, na qualidade de aluno do 5º ano de Mestrado Integrado em Engenharia Biomédica, da Faculdade de Ciências e Tecnologia da Universidade Nova de Lisboa, venho por este meio solicitar a Vossa Exa. autorização para realizar no Hospital Garcia de Orta o Estudo de Investigação em epígrafe, no âmbito da dissertação de mestrado, de acordo com a descrição apresentada.

Mais informo que pretendo realizar o estudo no Serviço de Neurorradiologia

Data

\_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Assinatura

\_\_\_\_\_



## **Anexo 5 – Requerimento: descrição do estudo de investigação**

### **ESTUDO DE INVESTIGAÇÃO**

***Título:*** Aplicação de técnicas de volumetria na avaliação da progressão de tumores cerebrais usando imagens de ressonância magnética

***Área de Trabalho:*** Processamento de imagem médica

#### ***Breve Descrição do Tema***

O enorme progresso observado nas imagens médicas tem alterado significativamente os métodos de diagnóstico e de avaliação da evolução da doença. A tendência tem sido para encontrar parâmetros rigorosos que permitam por um lado realizar essa avaliação de forma objetiva, por outro facilitar a comunicação entre os clínicos. No caso específico da caracterização e progressão de tumores cerebrais, desde 1977 com o critério de Levin, até ao mais moderno critério disseminado em 2010 pelo grupo RANO (*Response Assessment in Neuro-Oncology*), que se têm envidado esforços no sentido de incluir as várias técnicas de imagem por forma a reunir o maior número de dados possível, sem desperdício de recursos. A evolução tem sido no sentido de realizar diferentes tipos de sequências de imagem em ressonância magnética, visando a obtenção de informação multiparamétrica. Nesta linha, o serviço de neurorradiologia do Hospital Garcia de Orta adota um protocolo de realização de exames de ressonância magnética em doentes com tumores cerebrais que inclui a aquisição de imagens morfológicas através de sequências ponderadas em  $T_1$ , antes e após contraste, e ponderadas em  $T_2$ , de imagens funcionais através de sequências de perfusão e de difusão e de imagens metabólicas através de sequências de espectroscopia.

No presente trabalho pretende-se aplicar técnicas de volumetria (aplicadas mesmo a exames que não incluam sequências 3D) que permitam avaliar o volume do tumor, a sua tendência de crescimento/remissão e a irregularidade dos seus bordos, tendo como objetivo potenciar a informação disponível.

***Objetivos a atingir durante o trabalho***

No final deste trabalho pretende-se ter desenvolvido uma metodologia que permita o cálculo do volume tumoral em diferentes sequências de exames de RMN (incluindo

sequências 2D). Neste processo, tentar-se-á separar os diferentes componentes integrantes e associados à lesão: v.g. componente tumoral não necrosado, componente necrótico, área de edema, área de disrupção da barreira hemato-encefálica.

Com base no volume calculado espera-se determinar igualmente o centro de massa da lesão, que poderá ser utilizado para avaliar a sua direção de crescimento/remissão.

#### ***Enquadramento na Eng<sup>a</sup>. Biomédica/Biofísica:***

A importância deste projeto no âmbito da Engenharia Biomédica é imediata: espera-se que no final do mesmo seja possível disponibilizar uma ferramenta clínica que acrescente à informação já disponível as características volumétricas da massa tumoral, na expectativa de que as mesmas possam contribuir para ajudar no estadiamento da doença.

#### ***Plano de Trabalho Resumido***

1. Revisão bibliográfica.
2. Desenvolvimento da ferramenta de cálculo de volumes.
3. Aplicação sistemática da ferramenta aos dados disponíveis.
4. Otimização da ferramenta.
5. Escrita da tese.

#### ***Orientador:***

Carla Quintão e Paulo Saraiva

#### ***Local de realização do trabalho:***

FCT, UNL, Campus da Costa de Caparica/Hospital Garcia de Orta, EPE, Almada.

## Anexo 6 – Abstract: Física 2014

*Abstract* publicado no evento Física 2014 – 19ª Conferência Nacional de Física e 24º Encontro Ibérico para o Ensino da Física organizado pela Sociedade Portuguesa de Física, nos dias 2, 3 e 4 de Setembro de 2014.

### **APLICAÇÃO DE TÉCNICAS DE VOLUMETRIA NA AVALIAÇÃO DA PROGRESSÃO DE TUMORES CEREBRAIS USANDO IMAGENS DE RESSONÂNCIA MAGNÉTICA**

**D. Gonçalves<sup>1, 2</sup>, P. Saraiva<sup>3</sup>, C. Quintão<sup>1, 4</sup>**

<sup>1</sup> Departamento de Física, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa

<sup>2</sup> Serviço de Instalações e Equipamentos - Hospital Garcia de Orta, Almada

<sup>3</sup> Serviço de Neurorradiologia - Hospital Garcia de Orta, Almada

<sup>4</sup> Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa

[dmh.goncalves@campus.fct.unl.pt](mailto:dmh.goncalves@campus.fct.unl.pt); [paulofsaraiva@gmail.com](mailto:paulofsaraiva@gmail.com); [cmquintao@fct.unl.pt](mailto:cmquintao@fct.unl.pt)

#### **RESUMO**

A finalidade deste trabalho é a aplicação de técnicas de volumetria na análise de glioblastomas multiformes, em sequências de imagens de Ressonância Magnética.

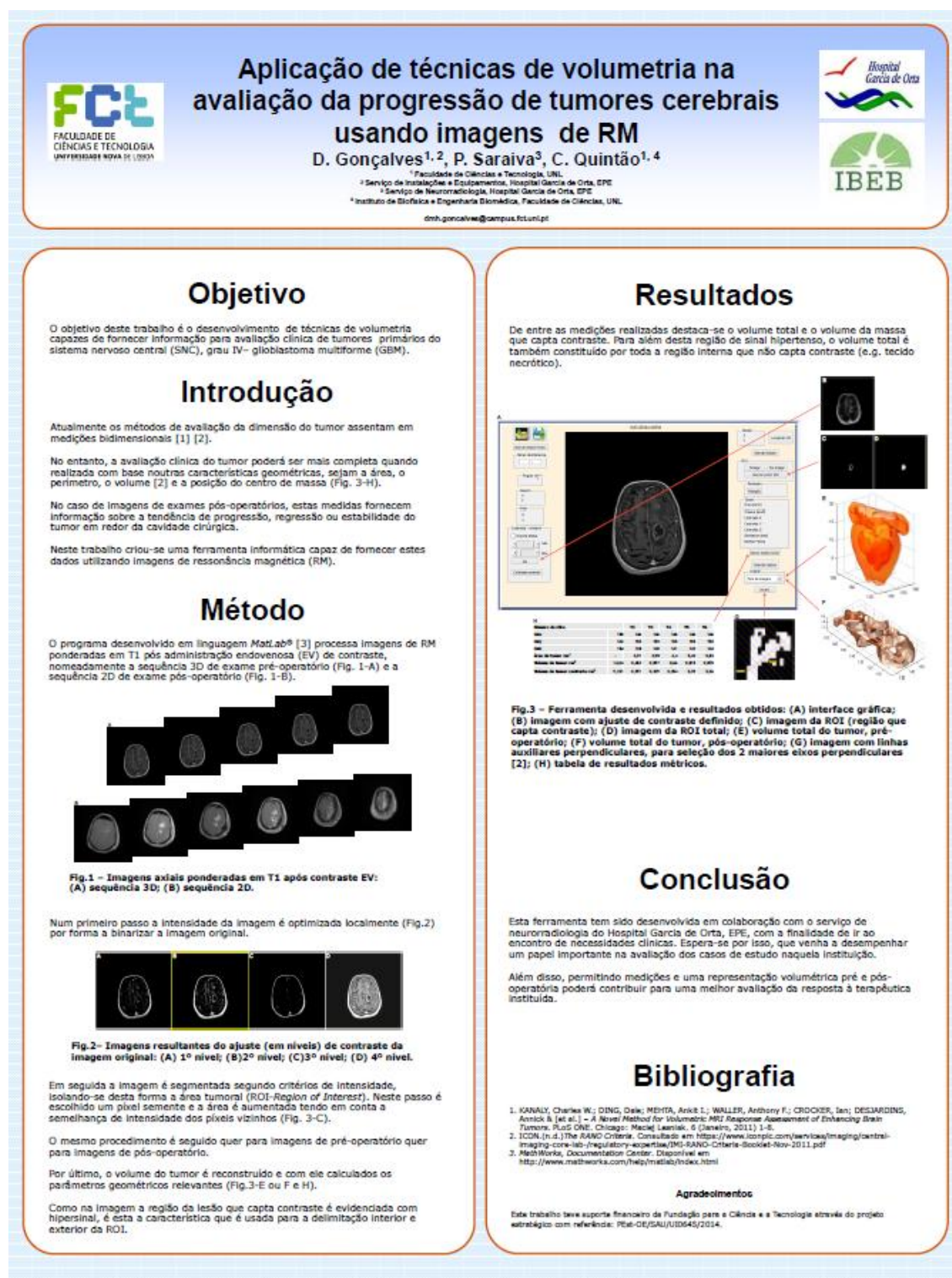
Atualmente, e por consenso, os métodos de avaliação da dimensão do tumor assentam em medições bidimensionais.

A ferramenta agora desenvolvida permite obter informação da área, perímetro, volume e centro de massa do tumor e aplicada em imagens de exames pós-operatórios permite avaliar a tendência de progressão, regressão ou estabilidade do tumor em redor da cavidade cirúrgica.

Conclui-se que esta metodologia pode contribuir para uma melhor avaliação da resposta à terapêutica instituída.

## Anexo 7 – Poster: Física 2014

Mediante a aceitação do resumo (Anexo 6) foi apresentado na respectiva conferência o *poster* do trabalho realizado.



## **Anexo 8 – Abstract: X Congresso Nacional de Neurorradiologia**

*Abstract* publicado no X Congresso Nacional de Neurorradiologia, realizados nos dias 14 e 15 de Novembro de 2014, pela Sociedade Portuguesa de Neurorradiologia.

### **Application of volumetric techniques in assessing the progression of brain tumors using magnetic resonance images**

**Duarte Gonçalves<sup>1,2</sup>, Paulo Saraiva<sup>3</sup>, Carla Quintão<sup>1,4</sup>**

<sup>1</sup> Departamento de Física, Faculdade de Ciências e Tecnologia, Universidade Nova de Lisboa

<sup>2</sup> Serviço de Instalações e Equipamentos, Hospital Garcia de Orta, EPE

<sup>3</sup> Serviço de Neurorradiologia, Hospital Garcia de Orta, EPE

<sup>4</sup> Instituto de Biofísica e Engenharia Biomédica, Faculdade de Ciências, Universidade de Lisboa

#### **Introduction**

The purpose of this work is the development of techniques capable of providing volumetric information for clinical evaluation of primary tumors of the central nervous system, grade IV - glioblastoma multiforme.

#### **Material and Methods**

Preoperative (3D sequence) and postoperative (2D sequence) axial T<sub>1</sub>-weighted images after intravenous contrast administration of 10 patients (7 women and 3 men; mean age, 48.5 years; age range, 17-71 years) were analyzed and tumor measurements were assessed.

#### **Results**

A *Matlab*<sup>®</sup> language based tool was developed, depicting a 3D volume image, highlighting the enhancing and the non-enhancing parts of the tumor.

#### **Discussion and Conclusions**

Currently, and by consensus, the methods for measuring glioblastoma multiforme are based on two-dimensional criteria. However its limitations have been recognized and volumetric tumour assessment has been considered more advantageous. Tumor characteristics such as area, perimeter, volume and the position of the center of mass could be depicted. The 3D model herein presented provides information on the aforementioned geometric characteristics. Moreover, when applied to post-operative images, it may help on predicting tumor response (*i.e.* progression, regression, stability) around the surgical cavity.



## Anexo 9 – Poster: X Congresso Nacional de Neurorradiologia

Mediante a aceitação do resumo (Anexo 8) foi apresentado no respectivo congresso o *poster* do trabalho realizado.

